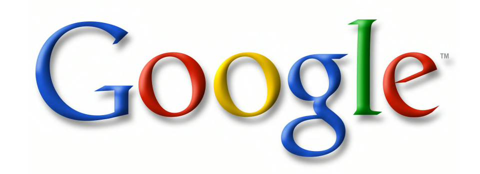


Ergebenst überreicht von Dr. [illegible]

Veröffentlichungen

aus dem Gebiete des

Militär-Sanitätswesens.

Herausgegeben

von der

Medizinal-Abteilung

des

Königlich Preussischen Kriegsministeriums.

Heft 37.

Ueber die Anwendung von Heil- und Schutzseris im Heere.

Mit drei Tafeln.

Berlin 1908.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.



Veröffentlichungen

aus dem Gebiete des

Militär-Sanitätswesens.

Herausgegeben

von der

Medizinal-Abteilung

des

Königlich Preussischen Kriegsministeriums.

Heft 37.

Ueber die Anwendung von Heil- und Schutzseris im Heere.

Mit drei Tafeln.

Berlin 1908.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.

Ueber die Anwendung

von

Heil- und Schutzseris im Heere.

Beratungsergebnisse

aus der Sitzung des Wissenschaftlichen Senats bei der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen

am 30. November 1907.

Mit drei Tafeln.

Berlin 1908.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

Inhaltsverzeichnis.

I.

Veranlassung und Zweck der Beratung über Anwendung von Heil- und Schutzseris im Heere.

Die von der wissenschaftlichen Forschung gewonnenen Einblicke in die der aktiven und passiven Immunität zugrunde liegenden feineren biologischen, namentlich auch biochemischen Vorgänge haben für eine Reihe von übertragbaren Krankheiten Wege eröffnet, auf denen in mannigfacher Weise die Herstellung wirksamer Heil- und Schutzsera versucht und zum Teil auch mit anerkanntem Erfolge gelungen ist.

Besonders fruchtbar war hierbei die Erkenntnis, daß in Abhängigkeit von der biologischen Eigenart der Krankheitserreger, je nachdem zur Behandlung des Serumgewinnungstieres die Bakterienleiber selbst oder gewisse Leibesbestandteile der Bakterien oder nur die von ihnen in flüssige Nährböden abgegebenen Stoffe gewählt werden, in dem Serum des so behandelten Tieres Schutzstoffe verschiedenartiger Natur und Wirkung aufgehäuft und die verschiedenen Komponenten der Immunwirkung getrennt oder in verschiedenartiger Kombination gewonnen werden können.

So sind eine nicht geringe Zahl solcher Schutz- und Heilsera von namhaften Forschern und Instituten teils als antibakterielle (bakteriolytische, antiinfektiöse), antitoxische, „antiaggressive“, teils zugleich als antibakterielle und antitoxische oder als antitoxische und „antiaggressive“ zur praktischen Anwendung beim Kranken und bei dem der Uebertragungsgefahr ausgesetzten Gesunden empfohlen worden. Einige der neuerdings einer allgemeineren Anwendung zugänglich gemachten Sera verdanken ihre Entstehung außerordentlich sinnreich und fein angelegten Untersuchungen und Durchprüfungen, z. B. unter Verwertung der Erscheinung der Komplementablenkung, und verdienen hiernach von vornherein ein größeres Vertrauen.

Bereits bewährte und allgemein — auch im Heere — angewandte Sera, wie das Diphtherie-Heilserum, sind unter den neueren Gesichtspunkten als verbesserungsbedürftig angesehen worden, das erwähnte

Diphtherie-Heilserum z. B. nach der Richtung, daß der antitoxischen, das Diphtheriegift neutralisierenden Komponente noch eine antibakterielle, die Bazillen selbst schädigende, zugefügt würde.

Für die Zwecke des Heeres haben nun in erster Linie die Heil- und Schutzsera ein praktisches Interesse, die zur Heilung oder Milderung ganz besonders bösartiger Krankheiten, wie der übertragbaren Genickstarre, des Wundstarrkrampfes, der Diphtherie geeignet sind, — oder aber die zur Bekämpfung oder zur Vorbeugung gegen vorzugsweise zu weiterer Verbreitung neigende übertragbare Krankheiten, z. B. gegen Typhus und Ruhr, oder zur Verhütung lebensgefährlicher Wundkomplikationen, z. B. Tetanus dienen.

Angesichts des steigenden Angebots verschiedenartiger Heil- und Schutzsera und namentlich auch im Hinblick auf die für den Kriegsfall erforderliche Vervollständigung des Arzneischatzes entstanden für die Medizinalabteilung des Kriegsministeriums vornehmlich die Fragen, welche der in Betracht kommenden Sera vom wissenschaftlichen und praktischen Standpunkte nach Wirkungsweise, Sicherheit der Dosierung und Haltbarkeit für die Verwendung im Heere besonders empfohlen werden können, — ob bei der Anwendung der empfohlenen Sera, namentlich von höheren Serummengen, eine schädliche Wirkung, z. B. ähnlich, wie sie als Serum-Ueberempfindlichkeit bekannt ist, ausgeschlossen werden kann und inwieweit die Mitführung von Seris zu Heil- und Schutzzwecken für die Feldsanitätsformationen angezeigt ist.

Im Zusammenhang hiermit war im Hinblick auf die bisher im Heere mit der Schutzimpfung gemachten Erfahrungen auch noch die Frage von praktischer Bedeutung, inwieweit das im südwestafrikanischen Feldzug mit Erfolg angewandte Typhusschutzimpfungsverfahren (nach Pfeiffer-Kolle) namentlich für kontinentale Feldverhältnisse und für eine Schutzimpfung des Krankenpflegepersonals — etwa durch kombinierte Einimpfung des bazillären Impfstoffes mit antitoxisch usw. wirkendem Schutzserum — vielseitiger verwendbar gemacht werden könne.

Diese Fragen sind von der Medizinal-Abteilung in der Form einer Denkschrift vorstehenden Inhalts dem Wissenschaftlichen Senat vorgelegt und das hierüber zu erstattende Referat ist dem Generaloberarzt Dr. Paalzow, das Korreferat dem Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. Rubner übertragen worden.

Die Stellungnahme der beiden Berichterstatter zu den einzelnen Punkten, sowie die Ergebnisse der hierüber unter dem Vorsitz des Generalstabsarztes der Armee Prof. Dr. Schjerning am 30. November

1907 abgehaltenen Beratung im Wissenschaftlichen Senat, die übrigens durch die Beteiligung des kürzlich aus Ostafrika zurückgekehrten Wirklichen Geheimen Rats Prof. Dr. Robert Koch besondere Bedeutung erhielt, sind im nachfolgenden wiedergegeben.

Mit dieser Veröffentlichung verfolgt die Medizinal-Abteilung besonders auch den Zweck, den Sanitätsoffizieren, die am Krankenbett und vorbeugend der Frage der Anwendung von Heil- und Schutzseris gegenübergestellt werden, Gesichtspunkte an die Hand zu geben, mittels derer sie je nach Lage des Falles sich zur Anwendung des Serums nach eigenem Ermessen entscheiden und die bei und nach der Anwendung von Serum zu beobachtenden Maßnahmen zur Verhütung von Schädigungen des Behandelten zu treffen vermögen.

II.

Allgemeine Gesichtspunkte für und wider die Anwendung von Heil- und Schutzseris (im Heere).

Referent: „Die grundlegenden Untersuchungen von Behrings und Kitasatos über das Tetanusantitoxin aus dem Jahre 1890, sowie die zwei Jahre später veröffentlichten Arbeiten von Behrings und Wernickes über das Diphtherietoxin und -Antitoxin bedeuten einen wichtigen Abschnitt in der Geschichte der modernen medizinischen Wissenschaft. Sie eröffneten aussichtsvolle Bahnen für eine erfolgreiche heilende und vorbeugende Behandlung der Infektionskrankheiten mittels an Immuntieren hergestellter spezifischer Heilsera. In der Tat sind denn auch in der Folgezeit bis heute bei fast allen Infektionskrankheiten, deren Erreger bekannt sind, solche therapeutischen und prophylaktischen Versuche mit mehr oder weniger Erfolg vorgenommen worden.

Bei dem großen Interesse, welches der spezifischen Heil- und Schutzserum-Behandlung bei den Infektionskrankheiten seitens der Aerzte von jeher entgegengebracht wurde, und bei der Wichtigkeit dieser Frage für die gesamte Therapie und Bekämpfung der genannten Krankheiten kann es nicht wundernehmen, daß seit den Behringschen Entdeckungen bis heute eine große Reihe von Serumpräparaten der verschiedensten Art und Herstellungsweise auf den Markt gebracht worden ist, namentlich nachdem erst einmal die Industrie sich dieses Gegenstandes bemächtigt hatte. Wenn die Erfolge in vielen Fällen den Erwartungen nicht entsprachen, so ist die Erklärung hierfür hauptsächlich in zwei Umständen zu suchen: einmal darin, daß zwar

mit Hilfe der Lehren der modernen Immunitätsforschung bisher viele, aber bei weitem nicht alle das innerste Wesen der Immunität betreffenden feinsten Lebensvorgänge des Organismus ihre Erklärung gefunden haben — und weiterhin darin, daß es in den Seris vielfach noch an ausreichenden Mengen der gewünschten besonders wirksamen Stoffe fehlte.

In Anbetracht der wenig ermutigenden Erfahrungen, die bei der Serumbehandlung einzelner Infektionskrankheiten von verschiedenen Seiten gemacht worden sind, war es für die Militärverwaltung geboten, gerade auf diesem Gebiet nach sorgfältiger Prüfung der gegebenen Sicherheiten für gleichmäßige Zusammensetzung und Wirkung der Sera, sowie der hiernach bisher erzielten Schutz- und Heilerfolge nur das Bewährte für die praktische Anwendung auszuwählen.

Die Prüfung der Frage der Verwendbarkeit der tierischen Immunsera zu Heil- und Schutzzwecken setzt voraus die Kenntnis der Bedingungen, unter welchen sog. Immunkörper nach Einverleibung von Bakterien oder von deren Stoffwechselprodukten überhaupt im künstlich immunisierten Tierkörper entstehen. Ein kurzer Ueberblick genügt für den verfolgten praktischen Zweck.

Wir können heute im wesentlichen drei Arten von Immunkörpern von einander unterscheiden, die für die Heilwirkung der Sera in Betracht kommen: die Antitoxine, die bakteriolytischen Immunkörper, auch Ambozeptoren genannt, und schließlich die sogenannten bakteriotropischen Substanzen; den letzteren kann man ihrer Wirksamkeit nach die Opsonine Wrigths zurechnen und in gewissem Sinne auch die noch umstrittenen „Antiaggressine“ Bails anreihen. Beiläufig sei bemerkt, daß den gesamten bakteriotropischen Substanzen, den Opsoninen und Antiaggressinen, gemeinsam die Wirkung ist, daß sie der Vernichtung der durch die Körpersäfte allein nicht abtötbaren Bakterien durch die weißen Blutkörperchen förderlich sind.

Bezüglich der Entstehung dieser einzelnen Immunkörper hatte früher die Ansicht geherrscht, daß die Bildung des einen oder des andern Antikörpers im Serum im wesentlichen eine biologische Eigentümlichkeit des betr. Bakteriums sei, welches zur Immunisierung diente, so daß z. B. Diphtheriebazillen stets nur Antitoxine und Choleravibrionen oder Typhusbazillen stets nur bakteriolytische Antikörper bilden. Durch die Untersuchungen von Ransom, Roux, Metschnikoff, Pfeiffer, Wassermann u. a. ist indes festgestellt worden, daß die Gewinnung der verschiedenen Antikörper vielmehr davon abhängig ist, welche Art der Bakterienstoffe zur Vorbehandlung

des Immuntieres verwandt wird. Biologische Eigenheiten der einzelnen Bakterien erschweren oder erleichtern allerdings die Gewinnung des einen oder des anderen dieser Bakterienstoffe bei den einzelnen Bakterienarten. Im allgemeinen ist die Entstehung der bakteriziden Substanzen im Serum an die Einverleibung der, einen integrierenden Bestandteil des Bakterienleibes bildenden Körper gebunden. Unter entsprechenden Bedingungen entstehen die bakteriotropen bez. die opsonischen Körper. Das Auftreten von echten Antitoxinen wird dagegen nur beobachtet, wenn lediglich Sekretionsprodukte der lebenden Zellen, die Toxine, zur Immunisierung verwendet werden.

Die sog. Aggressine sind nach umfangreichen Untersuchungen Wassermanns und seiner Schüler nicht als nur im lebenden Organismus entstehende Sekretionsprodukte der Bakterien — im Sinne Bails — aufzufassen, sondern sie sind auch ohne die Mitwirkung des Tierkörpers im Reagensglas erhältlich und zwar wahrscheinlich als Teile der gelösten Leibessubstanz der Bakterien. Die Aggressine sind nach Bail und Citron der Leukozytose entgegenwirkende und somit der Vermehrung der lebenden Bakterien im lebenden Tierkörper förderliche Stoffe. Ein mittels Aggressinen behandeltes Tier gibt ein Serum, das die negativ chemotaktische Wirkung der Aggressine aufhebt bez. in spezifisch chemotaktischem Sinne wirkt.

Aus solchen Mikroorganismen, welche in flüssige Nährböden keine echten Toxine absondern, können dennoch durch Auslaugung der namentlich in älteren Bouillonkulturen massenhaft zugrunde gehenden und der Auflösung verfallenden Bakterienkörper oder bei anderer geeigneter Vorbehandlung gewisse Giftstoffe, die sog. Endotoxine gewonnen werden. Diese stellen also im Grunde genommen möglicherweise nichts anderes als die ausgelaugte Leibessubstanz der Bakterien dar. Zu derartigen Bakterien wird auch der Typhusbazillus gerechnet, es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß die verhältnismäßig labilen Giftstoffe, die bei einer Massenkultur der Typhusbakterien unter besonders günstigen Bedingungen auf flüssigen Nährböden in kürzester Frist gewonnen und im bakterienfreien Filtrat u. a. von Meyer und Bergell nachgewiesen sind, echte Toxine sind; hiernach wäre die Möglichkeit der Gewinnung antitoxischer Typhussera gegeben.

Je nach der Art der Herstellung der Sera, d. h. der Vorbehandlung der Immuntiere, kann man demnach im wesentlichen unterscheiden:

1. Antitoxische Sera, z. B. Diphtherie- und Tetanusserum;
2. Antiinfektiöse Sera, nämlich

a) rein bakteriolytische, z. B. das zum sog. Pfeifferschen Versuch benutzte bakterizide Choleraserum,
b) opsonische Sera, z. B. Streptokokkensera;

3. Die sog. Sera mixtes (gemischte Sera) zugleich antiinfektiös und antitoxisch, z. B. Ruhrserum und Genickstarreserum.

Die Wirkungsweise der rein antitoxischen Heilsera im Organismus ist bisher am besten studiert. Die einverleibten Antitoxine werden nach Art einer chemischen Bindung an die im Körper kreisenden oder locker an den Körperzellen haftenden Toxine verankert. Hierdurch werden die letzteren unschädlich gemacht. Ist die Bindung der Toxine an die Körperzellen dagegen bereits eine innigere, festere geworden, so daß sie durch die Einwirkung der Antitoxine nicht mehr gesprengt werden kann, so muß naturgemäß ein Heilerfolg ausbleiben; dies trifft z. B. beim Tetanusserum in der Regel dann zu, wenn das Serum erst nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen angewandt ward, beim Diphtherieserum, wenn es erst in vorgeschrittenerem Krankheitsstadium benutzt wird. Hieraus gehen für die erfolgreiche Anwendung der antitoxischen Heilsera zwei grundlegende Bedingungen hervor: Erstens muß die Behandlung so früh als möglich einsetzen, und zweitens darf die Menge des eingeführten Antitoxins keine zu geringe, sondern sie muß stets im Ueberschuß vorhanden sein, damit bei lockerer oder nicht allzu fester Bindung des Toxins an die Körperzellen noch durch Massenwirkung der Antitoxine eine Absprengung und Unschädlichmachung der Toxine erfolgen kann.

Wesentlich komplizierter liegen die Verhältnisse, wenn dem Organismus zu Heilzwecken ein rein bakteriolytisches Serum einverleibt wird. Die Wirkung der in solchen Seris vorhandenen Ambozeptoren (Immunzwischenkörper) auf die Bakterien kann überhaupt nur eintreten, wenn im Körper ein zu dem Ambozeptor passendes wirksames Komplement, die eigentliche bakterienlösende Gruppe, vorhanden ist. Wassermann konnte z. B. zeigen, daß zur Komplementierung oder Aktivierung der für die Heilung eines mit Typhusbazillen tödlich infizierten Meerschweinchens notwendigen Menge bakteriziden Typhusserums die gleichzeitige Einführung von 2 ccm normalen Rinderserums erforderlich ist; auf das Körpergewicht des Menschen umgerechnet, würde demnach die ungeheure Menge von 600 ccm Rinderserum nötig sein. Des weiteren ist aber noch ein wichtiger Punkt zu bedenken, der die Anwendung rein bakterizider Sera zu Heilzwecken von vornherein nicht sonderlich Erfolg ver-

sprechend erscheinen läßt. Die bakteriziden Sera haben keinerlei Wirkung auf die toxischen Produkte der Bakterien.

Bei jeder Infektionskrankheit aber steht neben der Infektion die Intoxikation im Vordergrunde. Dementsprechend würde das idealste Serum ein solches sein, welches zugleich auf beide Vorgänge wirkt. Von den einseitig wirkenden Seris ist das rein antitoxische wegen der vorherrschenden Intoxikation und, weil alle Mikroorganismen im Körper erst vermittelst toxischer Produkte wirken, den einseitig antiinfektiösen, besonders den rein bakteriolytischen überlegen."

Korreferent: „Die Zahl der zur prophylaktischen und kurativen Behandlung empfohlenen Sera ist in steter Zunahme und dürfte in den nächsten Jahren noch weiter wachsen. Denn der Gedanke, ernstere Krankheiten durch spezifische Heilmittel mit einer oder einigen subkutanen Injektionen zu heilen, ist geradezu volkstümlich und auch ärztlichen Kreisen willkommen. Eine Bereicherung des Arzneischatzes mag außerdem wirklich erwünscht sein.

Die Sera sind, nach ihren Heilstoffen beurteilt, sehr verschieden. Manche enthalten Gegengifte (Antitoxine), andere bakterientötende Stoffe (bakterizide Sera) oder Körper, welche, wie manche glauben, gewisse Angriffsstoffe der Bakterien (Aggressine) abfangen sollen. Manche Sera scheinen zwei dieser wirksamen Stoffe von Hause aus zu enthalten, oder man gibt zweierlei Sera in Kombination, ferner Sera, die für eine Bakterienspezies wirksam oder wirksame Stoffe gegen mehrere Varietäten oder nahestehende Spezies enthalten (polyvalente).

Die Anwendung erfolgt — mit ganz geringen Ausnahmen für äußerliche Anwendung — subkutan, selten intravenös.

Die Sera wirksamer Natur müssen dem natürlichen Vorgang des Krankheitsmechanismus beim Menschen insoweit wenigstens angepaßt sein, daß sie ihn stören und in seinen Wirkungen aufheben. Leider kennt man diese Vorgänge nur teilweise, so daß man im einzelnen keine abschließenden Kenntnisse besitzt, ob allein giftige oder auch andere in den Lebensprozeß nachteilig eingreifende Vorgänge dabei ablaufen.

Die künstlichen Sera enthalten, soweit man sie genau kennt, manchmal nur Teilstücke eines idealen, die Krankheit heilenden Serums, es lassen sich deshalb aus dem Verlauf der Krankheit auch nur Teilstücke der pathologischen Erscheinungen ausschalten. Das antitoxische Diphtherieserum vermag den Verlauf der Krankheit in

wichtigen Dingen zu beeinflussen, es hindert aber weder Herzerscheinungen noch Lähmungen und läßt die Bakterien selbst intakt.

Der Begriff des Heilserums ist nach der bisherigen Auffassung auch dann zulässig, wenn nur einzelne natürlich wesentliche Teile des Krankheitsverlaufs geändert werden.

Die Benennung der Sera geschieht mitunter nur nach ihrem Verhalten unter künstlichen Bedingungen; z. B. wird die Bezeichnung bakterizides Serum bisweilen gewählt mit Rücksicht auf die durch ein bakteriologisches Experiment leicht nachweisbare, bakterientötende, d. h. bakterienauflösende Wirkung.

Spezifisch heißen die Sera, weil sie, soweit man weiß, nur Symptome beeinflussen, die von der betreffenden Bakterienart herrühren. Mischinfektionen sind also entweder überhaupt nicht oder nur nach einer Seite hin zu beeinflussen.

Die prophylaktische Wirkung und die kurative decken sich nicht; es scheint, daß die erstere erzielt werden kann, wenn die kurative garnicht bakterizid ist und nur einzelne Symptome aus dem Krankheitsbild ausschaltet.

Man hat auch versucht, Heilserumimmunisierungen mit aktiven Immunisierungen durch Bakterienextrakte u. dgl. zu kombinieren und man hat andererseits Heilsera zugleich mit einfachen Bakterienextrakten (Pyocyanase z. B.) angewandt.

Mit dieser Polypragmasie steht im Zusammenhang, daß die systematische Durcharbeitung einzelner Gebiete der Serumanwendung oft eine sehr lückenhafte ist.

So häufen sich Entdeckungen und Erfindungen auf serologischem Gebiete in der in- und ausländischen Literatur, vor allem aber wird die rein empirische Prüfung irgend welcher Serumpräparate in einigen Anstalten in einem Umfange geübt, der die Bedürfnisse der Heilbehandlung der Kranken weit überschreitet.

Die Angebote der Mittel erfolgen von seiten Privater oder durch Fabriken, welche durch Angestellte die Herstellung der Sera bearbeiten lassen. Da die Erfinder vielfach, wie dies auf allen Gebieten geschieht, ihre Untersuchungen übereilt preisen und deren Tragweite überschätzen, auch die kaufmännische Reklame sich der Sache bemächtigt, ist Vorsicht hinsichtlich des Wertes der Sera dringend geboten. Dieses ergibt sich auch aus dem Umstande, daß trotz der fieberhaften Produktion der sogenannten neuen Tatsachen die gesicherten Tatsachen erheblich geringeren Umfanges sind.

Wenn von seiten der Militärsanitätsverwaltung an die Aufnahme der Sera in den Arzneischatz behufs systematischer prophylaktischer

und kurativer Verwertung gedacht wird, können nur allseitig erprobte Präparate in Frage kommen; dagegen können solche, die noch in den verschiedensten mehr oder minder unvollkommenen Entwicklungsstadien sich befinden, nicht empfohlen werden. Gesicherte Wirksamkeit ist das erste Erfordernis.

Zu den Grundanforderungen an ein Medikament gehört weiter eine gleichbleibende, als bekannt vorauszusetzende Wirksamkeit, d. h. die Dosierbarkeit und gleichmäßige Herstellung.

Da bereits gefälschte minderwertige, mit schädlichen Zusätzen versehene Sera im Handel vorkommen, ist die Sicherstellung eines tauglichen Präparates besonders wichtig.

So weit Sera zur Anwendung kommen sollen, müssen namentlich eingehende Anweisungen über ihre Nebenwirkungen bekannt gegeben, oder vor allem muß auf eine ganz exakte Berichterstattung über solche Nebenwirkungen im Einzelfalle hingewirkt werden. Nebenwirkungen sind heute bei keinem Serum ausgeschlossen; sie hängen garnicht mit den spezifisch wirksamen Substanzen zusammen. Schon vor Empfehlung der Sera muß besonders eingehend erwogen werden, wie der Nutzen durch unerwünschte Nebenwirkungen des Mittels beeinflußt werden kann. Dieser Gesichtspunkt der Rücksichtnahme auf unangenehme Nebenwirkungen ist deswegen besonders bedeutungsvoll, weil es sich nicht um Mittel handelt, die erst beim Versagen aller anderen als ultimum refugium ergriffen werden, sondern um Verordnungen, welche so früh wie möglich zu einer Zeit, wo sich die Prognose des Falles überhaupt noch nicht übersehen läßt und Fehldiagnosen entschuldbar sind, zur Anwendung kommen sollen.

Im Sanitätsdienst des Heeres kommt nicht allein die kurative, sondern auch die prophylaktische Serumimpfung in Betracht. Es wird daher der Wert der letzteren auch von seiten der allgemeinen Seuchenbekämpfung einer Erwägung zu unterziehen sein.

Die Immunsera sind in ihrer experimentellen wissenschaftlichen Begründung keineswegs alle von gleichem Werte; wenn es auch etwas schwierig ist, in einer derart noch gährenden Materie ein sicheres Urteil zu fällen, so muß man wenigstens versuchen, das Fundament, auf dem gebaut wird, auf seine Stärke zu prüfen.

Die Herstellung von Immunsera geschieht unter folgenden Voraussetzungen:

Es erfolgt zunächst die Kultur der Bakterien auf künstlichen Nährböden. Die letzteren sind empirisch zusammengesetzt. Es wird angenommen, daß die Bakterien dabei mehr oder minder vollständig dieselben Produkte wie im Tierkörper bilden. Dies braucht aber

natürlich nicht mit Notwendigkeit einzutreten, da man Nährflüssigkeiten nicht mit dem lebenden Organismus weder nach der Natur der Grundsubstanzen noch im Hinblick auf die im Körper fortwährende Transformierung der Nahrungsstoffe, die Bildung von Reaktionsprodukten der Zellen und das Auftreten intermediärer Produkte vergleichen kann, und da die Bildung der Sekrete im lebenden Organismus durch die Beseitigung von störenden Umsetzungsprodukten, die aus dem Bakterienstoffwechsel stammen, den Bakterien selbst die eigene Zellarbeit erleichtert.

Soweit also durch Einspritzung von Bakteriengiften u. s. w. der Organismus eines zur Serumproduktion geeigneten Tieres alteriert wird, kann dies nur geschehen in Abhängigkeit von den eingespritzten Stoffen, die aber nicht immer alle bei der Menschenkrankheit wirksamen Körper und nicht immer in den richtigen Proportionen einschließen.

Die weitere Annahme, welche gemacht werden muß, ist die, daß der Pferdeorganismus auf die eingespritzten Bakterienstoffe etwa ebenso reagiert, wie der Mensch, und daß daher die entsprechenden Antistoffe in jeder Richtung und Mischung so entstehen, wie sie zur Heilung notwendig sind.

Auch dies trifft zweifellos nicht immer zu. Denn beim Diphtherieserum fehlt im Serum, wie es vom Pferd erhalten wird, eine ganze Reihe von Eigenschaften, die ein Serum haben müßte, um alle pathologischen Erscheinungen der Diphtheriekrankheit des Menschen zu verhüten.

Die Serumgewinnung hat weiter häufig die Voraussetzung, daß alle krankmachenden Wirkungen der Bakterien durch solche Prozesse hervorgerufen werden, welche die Bildung von Antikörpern zur Folge haben. Diese Krankheitstheorie ist aber kaum richtig, da es sich auch unter Umständen um die Bildung von Giften handeln kann, für die es gar keine Antikörper gibt, so daß das Serum vorbehandelter Tiere von solchen Prozessen gewissermaßen „keine Erinnerung" behält, während nicht ausgeschlossen ist, daß der Körper selbst einem Gewöhnungsakt unterliegt und für ein derartiges Gift immun wird.

Endlich braucht die Schädigung nicht einmal ausnahmslos auf dem Gebiete des Chemismus zu liegen, der verhältnismäßig große Stoffverbrauch durch die Bakterien kann in der Konkurrenz mit lebenswichtigen einzelnen Zellgruppen im Tierkörper durch Störung der inneren Korrelationen der Organarbeit oder durch Unterdrückung der Leistung wichtiger Zellgebiete an sich Ursache der Krankheit sein.

Das Serum braucht also keineswegs in allen Fällen das heilende Prinzip zu enthalten; das hat man auch in neuerer Zeit mehr anerkannt.

Auch der Nachweis, daß in einem Serum eine heilkräftige Komponente vorhanden ist, beweist für seine Wirksamkeit zur Heilung einer Krankheit wenig, weil uns die Totalität der erforderlichen Eigenschaften irgend eines spezifischen Serums gar nicht bekannt ist, auch nicht für die bestgekannten. Für manche Infektionskrankheiten wird es überhaupt keine Serotherapie geben.

Sera vorbehandelter Tiere können antitoxische, hämolytische, präzipitierende, spezifisch-bakterizide, antiaggressive, komplementablenkende, agglutinable Eigenschaften besitzen; diese stehen aber unter sich in keinem derartigen strengen Abhängigkeitsverhältnisse, daß man aus dem Vorhandensein des einen Körpers auf die Menge der anderen oder auch nur auf die Anwesenheit aller übrigen schließen dürfte. Zur Wertbemessung ist die antitoxische Eigenschaft die beste, weil sie die im Tierkörper sicher zu verwertende Eigenschaft des Serums zum Gegenstand der Prüfung macht. Ob die nachzuweisende antitoxische Eigenschaft zur Heilung ausreicht, ist damit nicht gesagt. Aber man hat bei den antitoxischen Seris in der Vergiftung der Tiere durch Toxine wenigstens die Möglichkeit, in Experimente über die Heilung einzutreten.

Ob rein bakterizide Eigenschaften jemals im Tierkörper sich so entfalten lassen, um darauf eine Behandlung zu gründen, läßt sich für die in Frage stehenden Krankheiten mangels geeigneter Versuchstiere durch Experimente dieser Art nicht beweisen.

Die Prüfung am Menschen ist natürlich bei jedem Serum das Entscheidende, allein bei den nicht antitoxischen Seris ist man von vornherein auf das Herumprobieren am Menschen angewiesen, und schon deshalb sind diese therapeutischen Erfindungen nicht so erwünscht; denn die zahlreichen Experimente dieser Art werden eben an Menschenmaterial gewonnen."

Verhandlung: Zu diesen allgemeinen Gesichtspunkten nahmen mehrere Redner gelegentlich des späteren Meinungsaustausches über die einzelnen anwendbaren Sera (Abschnitt III) Stellung.

Vorweg zu bemerken ist hier, daß die von dem Korreferenten hinsichtlich der Anwendung von Heil- und Schutzseris geübte allgemeine Kritik zur Einschränkung des vielfach über die zulässigen Grenzen hinausgehenden Serum-Enthusiasmus als berechtigt anerkannt wurde (Geh. Med.-Rat Kraus).

Andererseits aber sprachen sich sämtliche Redner (u. a. Geh. Med.-Rat Kraus, Heubner, Geh. Ob.-Med.-Rat Gaffky) für die Anwendung von Seris zu Heil- und Schutzzwecken aus. Im besonderen wurde hervorgehoben, daß die Anwendung von Seris bei bestimmten, vom Arzte nach der experimentell ermittelten Wirkungsweise und nach Lage des Falles zu stellenden Indikationen als gerechtfertigt anzusehen sei. In diesem Sinne stimmte auch der Korreferent zu.

III.

A. Welche Sera können vom wissenschaftlichen und praktischen Standpunkte nach Wirkungsweise, Sicherheit der Dosierung und Haltbarkeit für die Verwendung im Heere besonders empfohlen werden?

Referent: „Ich komme nun zur Besprechung der einzelnen Sera nach der Art ihrer Wirkung.

Diphtherie- und Tetanusserum.

Das rein antitoxische Tetanusserum wirkt als Heilserum nicht so gut, wie das ebenfalls rein antitoxische Diphtherieserum, weil beim Ausbruch der ersten Symptome des Tetanus stets bereits eine feste Bindung des Toxins an die Körperzellen des Zentralnervensystems stattgefunden hat. Als Präventivmittel hat das Tetanusserum dagegen, wie aus vielen statistischen Angaben hervorgeht, bemerkenswerte Erfolge zu verzeichnen. Auf die Erfolge seiner Anwendung im Heere einzugehen, bietet sich noch später Gelegenheit.

Aus den angegebenen Gründen ist nun in letzter Zeit das Bestreben entstanden, gemischte Sera wirksam zu machen. Die ersten Versuche mit Diphtherieserum hierüber stammen von Wassermann und von Martin. Der bakterizide Serumanteil wurde in diesem Falle in Form von Lutschtabletten verabfolgt. Die Erfolge dieser Behandlung sind nach den bisherigen Berichten in Frankreich günstig, da die Bazillen schon in kurzer Zeit, etwa 5 Tagen, verschwinden. Bei uns in Deutschland ist diese Behandlung noch nicht eingeführt, da das Serum nicht industriell hergestellt wird. Versuche hiermit sind indes, sobald das Präparat bei uns erhältlich ist, angezeigt. Auch der die Diphtheriebazillen bei örtlicher Anwendung lösenden Pyozyanase dürfte, beiläufig bemerkt, in Verbindung mit der Anwendung von Diphtherie-Heilserum Beachtung zuzuwenden sein.

Ruhrserum.

Von neueren gemischten Serumpräparaten sind zunächst zu nennen die Ruhrsera, die von Shiga, Kruse und in letzter Zeit namentlich von Kraus und Dörr, Rosenthal, sowie Vaillard und Dopter hergestellt worden sind. Die Heilerfolge der Dysenteriesera sind im allgemeinen günstig beurteilt. Frühzeitig behandelte leichte und mittelschwere Fälle bazillärer Shiga-Ruhr werden mit großer Wahrscheinlichkeit geheilt. Vaillard und Dopter hatten bei 200 Fällen nur eine Mortalität von 2 %. Letztere Autoren haben das Ruhrserum auch zur präventiven Impfung, wie sie berichten, mit gutem Erfolg angewandt. Ueber die Serumprophylaxe der Ruhr liegen von anderer Seite, soweit mir bekannt, noch keine Beobachtungen vor.

Die Heildosis des Ruhrserums beträgt etwa 20 ccm bei subkutaner Injektion; sie wird erforderlichenfalls wiederholt gegeben. Dysenterieserum wird in Deutschland von L. W. Gans in Frankfurt am Main hergestellt. Es ist nach den bisherigen Berichten längere Zeit haltbar.

Typhusserum.

Hier ist zunächst zu nennen das Typhusserum von Chantemesse. Die Heilerfolge dieses von Chantemesse selbst hergestellten Serums sind nach der eigenen Statistik des genannten Autors gut. Ueber die Herstellung des Serums und über die genauen Titres seiner Wirkungskomponenten ist bisher nichts bekannt geworden. Es läßt sich deshalb über die wissenschaftlichen Grundlagen seiner angeblichen Wirksamkeit vorläufig nicht urteilen. Nennenswerte Versuche in Deutschland liegen bisher mit diesem Serum nicht vor. Ehe letzteres nicht in größerem Umfange der Fall ist, wird man gut tun, mit seinem Urteil über seine Anwendbarkeit zurückzuhalten.

In Deutschland sind vor kurzem von Meyer und Bergell, sowie Aronson (Aronsonsches „Typhusantiaggressin"), in Frankreich von Besredka Versuche gemacht worden, ein antitoxisches Typhusserum herzustellen. Die Versuche haben bisher ein für die Therapie des menschlichen Typhus genügend bewährtes Präparat noch nicht gezeitigt; sie sind vorläufig nicht als abgeschlossen, jedoch in ihrer Fortentwicklung, namentlich das Meyer-Bergellsche Serum, als beachtenswert zu betrachten. Bemerkt wird, daß eine nähere Prüfung des Meyer-Bergell-Serums dem Laboratorium der Kaiser Wilhelms-Akademie aufgetragen ist.

Meningitisserum.

Bemerkenswerte Erfolge hat ferner die Serumbehandlung der übertragbaren Genickstarre zu verzeichnen. Von den verschiedenen, in die Praxis eingeführten Präparaten von Ruppel[1]), Kolle[2]), Jochmann[3]), Paltauf[4]), Wassermann[5]) liegt namentlich über das letztere im Institut für Infektionskrankheiten hergestellte Präparat, das seiner Herstellungsart nach ein gemischtes, und zwar vorwiegend ein antitoxisches Serum ist, eine größere Reihe von Beobachtungen vor. Eine der wesentlichsten Bedingungen des Erfolges der Serumbehandlung bei der Genickstarre ist die möglichst frühzeitige Anwendung des Serums, möglichst innerhalb der ersten 5 Krankheitstage. Aber auch nach längerer Zeit, vom Krankheitsbeginn gerechnet, bieten die Serumeinspritzungen noch Aussichten auf Erfolg. Bei 6 mit Erfolg in unseren Lazaretten mit Serum behandelten Genickstarrekranken geschah die erste Einspritzung in 3 Fällen 2 bis 4 Tage nach Beginn der Erkrankung und in den anderen 3 Fällen 6 bis 12 Tage nachher. Neben diesen erfolgreich behandelten Fällen befinden sich ebensoviel ohne Erfolg behandelte, und ebensoviel, bei denen nur vorübergehend ein Erfolg sich dahin bemerkbar machte, daß der Einspritzung ein Abfall der Temperatur, eine Klärung des Sensoriums, ein Nachlassen der Muskelkontrakturen folgte. Die Sterblichkeit unter den für die Statistik in Betracht kommenden 18 mit Serum behandelten Fällen betrug 5 = 27,7 %, während die Sterblichkeit vor Anwendung des Serums unter den im Heere beobachteten Genickstarrefällen 50 % betrug. Doch lassen sich aus dieser kleinen Zahl von Fällen keine sicheren Schlüsse auf den Wert der Serumbehandlung ziehen.

Es ist empfohlen worden, das Serum am besten von vornherein in großen Dosen — bei Kindern 10, bei Erwachsenen im Mittel 20 ccm — und (womöglich) intralumbal im Anschluß an eine Lumbalpunktion anzuwenden; bei starkem Hirndruck oder ausgesprochenem Hydrozephalus muß es jedoch subkutan angewendet werden. Bei den in Militärlazaretten behandelten Fällen ist das Genickstarreserum übrigens fast ausschließlich subkutan angewendet worden; ein Unterschied des Erfolges bei intralumbaler oder subkutaner Anwendung ist nicht hervorgetreten. Das Serum behält

---

1) Höchst.
2) Berner staatl. Serum-Institut.
3) Merck, Darmst.
4) Wien.
5) Institut für Infektionskrankheiten.

nach neueren Untersuchungen von Wassermann etwa ein Jahr lang seine Wirksamkeit. Schädliche Folgen sind bei seiner Anwendung bisher niemals beobachtet worden. Bei den vorerwähnten Fällen sind einige Male vorübergehende Serumexantheme aufgetreten; im übrigen sind sogar über 300 ccm Serum in Dosen von 10 und 20 ccm gut vertragen worden, ein Punkt, auf den noch später zurückzukommen sein wird.

Andere Sera.

Als Serum mixte ist vielleicht weiterhin aufzufassen das **Tuberkuloseserum** von Marmorek. Ueber günstige Erfolge wird verschiedentlich bei Phthise, namentlich in letzter Zeit von Hoffa auch bei Gelenktuberkulose berichtet. Die Anzahl der Beobachtungen ist indessen noch nicht so groß, daß sie ein sicheres Urteil über die Wirksamkeit dieses Präparates gestatten. Es empfiehlt sich also zunächst noch abzuwarten.

Wenig günstige Heilerfolge haben ferner die verschiedenen Sera aufzuweisen, welche zur Behandlung der Pest angewandt sind. Ueber das Berner gemischte Serum liegen größere Erfahrungen bisher nicht vor. Das Pariser Serum, rein bakterizid, und das Serum von Lustig und Galeotti, welches antitoxisch wirken soll, haben in Indien bei vielfacher Anwendung seitens der englischen Aerzte keine bestimmte Heilwirkung entfaltet. Die Präventiv-Schutzimpfung mit Pestserum gewährt nach Tierversuchen von Martini vielleicht für kurze Zeit, 5—8 Tage, einen gewissen Schutz.

Von Serumpräparaten, die im Sinne von Opsoninen wirken, wären noch zu nennen das **Pneumokokken-** und das **Streptokokkenserum.**

Ueber die Heilwirkung des Pneumokokkenserums existieren erst wenige Mitteilungen, so daß diese Frage heute noch nicht als abgeschlossen gelten kann. Um so mehr Veröffentlichungen finden sich in der Literatur über das Streptokokkenserum. Die Heilwirkung der verschiedenen Serumpräparate von Marmorek, Menzer, Aronson, Moser unterliegt der verschiedensten Beurteilung. Im allgemeinen lauten jedoch die Urteile über die Heilerfolge sehr zurückhaltend und teilweise wenig günstig. Etwas zuversichtlicher klingen die Mitteilungen über eine präventive Schutzwirkung des Serums.

Namentlich ist in der Geburtshülfe und Chirurgie, so z. B. von Bumm und Kocher, eine vorbeugende Behandlung mit Streptokokkenserum mit zu weiteren Versuchen ermutigenden Erfolgen durchgeführt worden.

Die Schwierigkeit, ein wirksames Streptokokkenserum herzustellen, ist im wesentlichen in der Mannigfaltigkeit der in Betracht kommenden Streptokokken zu suchen, so daß ein mit einer oder mehreren Streptokokkenarten gewonnenes Serum im gegebenen Falle gerade nicht auf die krankmachende Streptokokkenart paßt. Es ist bei dem bisher über die Wirksamkeit der Streptokokkensera vorliegenden Mitteilungen gewagt, ein besonderes Präparat zu empfehlen.

Im allgemeinen scheinen indessen die mit hochvirulenten Streptokokken hergestellten polyvalenten Sera im Tierversuch gute Schutzwirkung zu zeigen, und es dürfte das Scheringsche und das Ruppelsche Höchster Serum die meiste Aussicht auf erfolgreiche Anwendung haben; auch im Tavelschen Institut zu Bern wird ein solches Serum nach gleichen Gesichtspunkten hergestellt.

Die bisher gegebene Uebersicht über die Anwendbarkeit der einzelnen Sera läßt sich kurz dahin zusammenfassen: Es haben sich bisher als Heilsera als brauchbar gezeigt das Diphtherie-, Ruhr- und Genickstarreserum. Zur Schutzanwendung kommen in Betracht das Diphtherie- und Tetanusserum. Auch können in vorbeugendem Sinne Ruhr- und Streptokokkenserum versucht werden."

Korreferent: „Im speziellen erlaube ich mir über die Sera folgendes zu bemerken:

Nach Sachlage der besonderen Verhältnisse des Heeres kommt nur eine sehr beschränkte Anzahl von Krankheiten für die Anwendung der Sera in Betracht.

In erster Linie verdient Erwähnung die Diphtherie, dann der Abdominaltyphus, die Ruhr wegen ihrer großen Ausdehnungsfähigkeit zu Epidemien, die beiden letzteren besonders zu Kriegszeiten, die Meningitis cerebro-spinalis und der Tetanus wegen ihrer großen Mortalität, also wegen der Schwere der Krankheit. Bei frühem Starrkrampf starben nach Rose 91 % aller Fälle, größeren Schwankungen unterliegt die Mortalität bei der Meningitis (70—85 %). Ruhr (5—16 %), Typhus (etwa 10 %) und Diphtherie stehen an Gefährlichkeit den beiden andern weit nach.

Als praktisch brauchbar haben sich bis jetzt am ehesten die antitoxischen Sera und unter diesen wieder am günstigsten das Diphtherieserum erwiesen. Das Tetanusserum steht letzterem an Erfolg nach. Die bakteriziden Sera gelten als minderwertiger. Unentschieden scheint die Stellung des Ruhrserums zu sein. Noch unsicherer ist die Bewertung des Meningokokkenserums, da weder antitoxische noch antibakterielle Eigenschaften nachgewiesen sind.

Das Diphtherieserum.

Bei Diphtherie ist die Herstellung von Heilseris, die im Tierversuch einen sehr hohen Schutzwert erweisen lassen, gelungen. Mit Diphtheriegift behandelte Tiere können, wenn das antitoxinhaltige Serum bald injiziert wird, am Leben bleiben, also geheilt werden (Dönitz). Ohne Erfolg soll das Serum bei künstlich erzeugten Mischinfektionen sein (Roux und Vaillard).

Die Beweise für die sichere Wirksamkeit beim Menschen ersehen die meisten Kliniker aus dem günstigen Verlauf des Einzelfalles nach Serumeinspritzung. Daß die absolute Abnahme der Mortalität der deutschen Bevölkerung an Diphtherie allein auf den Gebrauch des Serums bezogen werden muß, ist nicht anzunehmen und deshalb nicht zu beweisen, weil man die Zahl der mit Serum Behandelten garnicht kennt. Ja es kann überhaupt bezweifelt werden, ob trotz der Wirksamkeit des Serums auf diesem Wege der Statistik ganzer Länder brauchbare Resultate erhalten werden. Falsch ist es, den Beginn der Verminderung der Diphtherie erst ins Jahr 1894/95 zu verlegen, da der rapide Abfall in einzelnen deutschen Bundesstaaten, z. B. Sachsen, schon in der Periode 1886/90 und 1891/95, wo diese Krankheit von 15,5 $^0/_{000}$ auf 5,6 $^0/_{000}$ zurückging, nachgewiesen ist.

Wichtiger wäre für den vorliegenden Fall die Heeresstatistik. Im Berichtsjahr 1894/95 wurde vereinzelt, sodann in steigendem Maße mit Serum geimpft. Das Resultat ist folgendes:

Es findet sich nach den Berichten:

	Ohne Serum Behandelte				Mit Serum Behandelte			
	Erkrankungen	Todesfälle	$^0/_0$		Erkrankungen	Todesfälle	$^0/_0$	
1890/91 . .	297	14	4,7					
1891/92 . .	302	13	4,3					
1892/93 . .	342	21	6,1	5,3				
1893/94 . .	452	26	5,8					
1894/96 . .	735	22	3,0		576	16	2,8	
1896/97 . .	104	2	1,9		191	6	3,1	
1897/98 . .	71	—	—		194	6	3,1	
1898/99 . .	87	1	1,1		134	6	4,5	
1899/00 . .	87	1	1,1	2,4	178	8	4,5	3,2
1900/01 . .	83	2	2,4		233	5	2,1	
1901/02 . .	41	—	—		212	7	3,3	
1902/03 . .	70	1	1,4		129	2	1,6	
1903/04 . .	73	—	—		218	10	4,6	
1904/05 . .	107	5	4,7		246	9	3,7	
	1458	34			2311	75		

Nach diesen Erhebungen, die sich auf 1458 Nichtbehandelte und 2311 mit Serum Behandelte erstrecken, wäre ein günstigeres Resultat bei der Serumbehandlung nicht zu beweisen, obschon die Resultate von rund 3800 Diphtheriefällen vorliegen.

Jedenfalls aber ergibt sich aus dem Umstande, daß in 3 Jahren, 1897/98, 1901/02, 1903/04, von den Unbehandelten keiner starb, daß die zufällige Verteilung der leichteren und schwereren Patienten nicht gleichmäßig auf Serumbehandelte und Serumnichtbehandelte gewesen sein kann, ja, daß eben bei besonders leichten Fällen die Einspritzung von Serum unterblieb. Die Impfperiode läßt sich als Ganzes nicht mit der Vorperiode 1890/94 vergleichen, weil seit 1894 im Gesamtmittel des Reiches ein Abfallen der Diphtherie eintrat und außerdem über den Gang der Diphtherie bei Erwachsenen die Unterlagen fehlen.

Auf 100000 Einwohner starben im Reiche an Diphtherie:

1890 . . .	100,5	1898 . . .	33,8
1891 . . .	84,7	1899 . . .	32,7
1892 . . .	96,9	1900 . . .	27,7
1893 . . .	124,4	1901 . . .	26,9
1894 . . .	102,0	1902 . . .	25,3
1895 . . .	54	1903 . . .	24,9
1896 . . .	43,1	1904 . . .	25,1
1897 . . .	35	1905 . . .	22,4

Man kann aber nur schließen, daß entweder bei der Diphtherie der Erwachsenen der Einfluß der spezifischen Behandlung nicht so bedeutend ist, oder die erwähnte ungleiche Verteilung leichter und schwerer Fälle den Wert der Impfung nicht klar und zahlenmäßig zum Ausdruck kommen ließ.

Gruppiert man aus den Sanitätsberichten der Jahre 1898/99 bis 1901/02 die Personen, welche an verschiedenen Krankheitstagen Seruminjektionen erhalten hatten, und den Heilerfolg, so zeigt sich:

am 1. Tage	gespritzt	204 Mann,	davon gestorb.	3 = 1,47 %,
am 2. „	„	240 „,	„ „	3 = 1,25 %,
am 3. „	„	160 „,	„ „	5 = 3,13 %,
nach dem 3. „	„	152 „,	„ „	15 = 9,87 %,

was für die größere Wirksamkeit frühzeitiger Injektionen spricht; die Zahlen sind aber viel zu klein, um irgend eine Gewähr zu geben.

Für prophylaktische Zwecke ist das Diphtherieserum zu etwa 600 Immuneinheiten nur beschränkt anwendbar, da der Schutz nach 3 Wochen, vielfach aber schon mit Beginn der 3. Woche erloschen ist, demnach bei längerer Dauer der Ansteckungsgefahr wiederholte Einspritzungen von Serum notwendig werden. Im letzteren Falle sind

die später noch zu behandelnden Wirkungen von Seruminjektionen überhaupt zu beachten. Immunisierungen im größeren Umfange, wie man sie früher für unerläßlich hielt, werden wohl beim Militär überhaupt nicht in Frage kommen[1]).

Was die Wertbestimmung anbelangt, so entspricht das Diphtherieserum allen zu stellenden Anforderungen als Medikament; sie ist wie jene des Tetanusserums obligatorisch in Deutschland und wird im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. ausgeführt.

Die vom Pferde gewonnenen Sera schwächen sich häufig nach der Entnahme stark ab, daher werden nur abgelagerte Sera ausgewertet, dann nach 6 Monaten und nach 24 Monaten wiederholt untersucht. Abgeschwächte Sera werden dem Verkehr entzogen. Sera behalten ihren Wert lange bei, auch in den Tropen behält flüssiges Diphtherieserum seinen Titer bei. Die Dosierung ist klar und sicher.

Inwieweit die neuerdings vorgeschlagene Behandlung der Diphtherie mit Pyozyanase aussichtsreich ist, läßt sich nicht sagen. Da das Mittel lokal anwendbar ist, lohnt es sich, Erfahrungen zu sammeln.

Das Tetanusserum.

Die Untersuchungen über die Heilwirkung des Tetanusserums lassen sich ähnlich wie für Diphtherie anstellen. Das Serum verspricht nur Erfolg, wenn es möglichst bald nach der Infektion, noch ehe die Giftbildung der Bakterien nennenswerte Fortschritte gemacht hat, eingespritzt wird. Wenn die Krankheit zum Ausbruch gekommen ist, dürften die therapeutischen Erfolge auch nach den Tierversuchen verschwindend geringe sein. Die Antitoxinwirkung versagt wahrscheinlich deshalb, weil das Toxin gewissermaßen geschützt vor dem im ganzen Körper kreisenden Antitoxin, in den Nerven nach dem Zentralnervensystem wandert.

Nach dem in der Literatur gegebenen Material der Serumbehandlung am Menschen (Heuer, Rozenraad) ist ein Erfolg nicht bewiesen. Das in den Militärsanitätsberichten enthaltene Material ist zu klein, als daß man Schlüsse daraus ziehen könnte. Man sieht aber ohne weiteres, daß das Serum die große Mortalität der Tetanuskranken nicht beseitigt hat.

Bei der Erfolglosigkeit aller anderen Therapie bei Tetanus wird man auf das Serum doch noch zurückgreifen müssen oder können. Speziell im Felde, wo sich Erdwunden und Tetanusfälle häufen,

1) Sie kommen in Frage namentlich in militärischen Vorbereitungsanstalten. Zur Schutzbehandlung ist vom Diphtherieserum u. a. in Kadettenanstalten anscheinend mit gutem Erfolge Gebrauch gemacht worden. — Medizinal-Abteilung.

könnte die prophylaktische Einspritzung von Serum in solchen Fällen, wo reichlich Erde mit in die Tiefe der Wunde gekommen ist, erwogen und beachtet werden, ob die Injektionsstelle des Serums nicht etwa an die Stelle der aus dem verletzten Gebiet austretenden motorischen Nervenstämme zu legen wäre, falls die Injektion an diesen Stellen anatomisch gesichert ist und technische Schwierigkeiten nicht entgegenstehen.

Die Prüfung des Serums erfolgt genau wie für das Diphtherieserum. Die Haltbarkeit wird dieselbe sein, wie bei letzterem.

Das Dysenterieserum.

Ueber die Behandlung der Ruhr mit Serum verfügen wir noch nicht über abschließende Kenntnisse. Die von Shiga und Kruse hergestellten Sera wurden als bakterizide betrachtet und nach allgemeiner Anschauung schreibt man solchen Seris, welche nur bakterienvernichtende Eigenschaften haben, eine geringe Bedeutung zu, da sich das Ziel der Bakterizidie wohl im Reagenzglas, nicht aber im Organismus erreichen lasse. Es ist ja zuzugeben, daß die Menge der bakteriziden Stoffe durch Einverleibung bakterizider Sera viel weiter gesteigert werden kann, als es durch anderweitige Eingriffe möglich ist, allein zur Heilung zureichend scheint die Hebung der bakteriziden Kräfte durch das Serum nicht. Schwierigkeiten bereitet bei der Ruhr die verschiedene Aetiologie, insoweit teils die Shigaschen, teils die Flexnerschen Dysenteriebazillen in Frage kommen können. Die Unsicherheit der Diagnose sucht man durch ein auf beide Spezies oder Varietäten eingestelltes polyvalentes Serum zu beheben. Bakterizide Sera werden von der Firma Gans in Frankfurt a. M. geliefert.

Inzwischen ist es zweifelhaft geworden, ob das Gienssche Serum überhaupt nur antibakteriell wirkt; eine antitoxische Wirkung ist sogar wahrscheinlich. Antitoxisches Serum gegen Ruhr haben Kraus und Dörr angegeben.

Obwohl man die Wirkungsweise dieser Sera also noch nicht sicher kennt, wurden sie empirisch erprobt und eine Reihe von Beobachtungen publiziert. Aber die Resultate sind sich widersprechend. Shiga will bei einer großen Ruhrepidemie die Mortalität auf $^1/_3$ reduziert haben. Kruse und Rosenthal geben den Effekt auf die Hälfte der sonstigen Todesfälle an. Besonders wird das schnelle Schwinden der Durchfälle und Tenesmen behauptet. Andere Urteile lauten negativ. Ein abschließender Entscheid ist daher zur Zeit unmöglich.

Der prophylaktische Wert der bisherigen Impfung dürfte gering anzuschlagen sein; Shiga hat 10 000 Japaner kombiniert aktiv und

passiv immunisiert, wodurch, wie er sagt, zwar die Morbidität nicht beeinflußt, die Mortalität aber herabgesetzt wurde. Was also der aktiven Immunisierung, was der passiven zukommt, läßt sich dabei nicht scheiden. Es ist in hohem Maße unwahrscheinlich, daß die passive Immunisierung mit dem Shigaserum, gerade weil es doch wohl, wenn überhaupt, durch Antitoxine wirkt, länger währt, als bei dem besser gekannten Diphtherie- oder Tetanusserum; denn die Gesetze der Zerstörung der Antitoxine im Körper oder deren Verlust im Harn dürfte sich für alle derartige Stoffe sehr ähnlich verhalten.

Insoweit bei der Ruhr bakterizide Sera verwendet werden, ist zu erwägen, daß es für diese Art von Sera so sichere Prüfungsmethoden ihres Wertes wie für antitoxische Sera bisher nicht gibt. Versuchstiere, welche man mit den virulenten Kulturen infizieren und mit dem bakteriziden Serum behandeln könnte, kennt man nicht. Es bleibt also zur Wertbemessung nur — wie es meist geschieht — der Pfeiffersche Versuch, der kaum anders zu bewerten sein dürfte, wie ein Reagenzglasversuch. Man hat aber aus ihm die Bewertung der Immunsera für den Heileffekt am Menschen ableiten wollen. Dies ist unzulässig, da man das Wesen der Krankheiten, wie gerade auch die Dysenterie zeigt, nur unvollständig kennt. Ob die Bakterien schaden ohne Toxine zu erzeugen, ist nicht leicht nachzuweisen und aus dem Fehlen der Toxine auf künstlichen Nährböden nicht zu erweisen, da der Organismus selbst ganz andere Nährbodenqualitäten besitzt, wie die üblichen Kulturböden, und wenn man selbst bakterizide Stoffe in den Seris findet, so ist nicht bewiesen, daß sie von solcher Stärke sind, um pathogenen Keimen inmitten ihrer günstigsten Nährböden — im Körper des Erkrankten — zu schaden. In neuester Zeit hat man übrigens behauptet, daß neben den allgemein schädlichen Wirkungen, wie sie bei den im ganzen Körper sich verbreitenden Bakterien vorliegen, und neben den Toxinen noch weitere Angriffsweisen der Bakterien auf die Zellen möglich sind.

Das Typhusserum.

Den verschiedenen bakteriziden Typhusseris spricht man heutzutage keinen entscheidenden Wert zu, was seinen Grund in dem Umstande haben dürfte, daß beim Typhus eben auch Toxine in Frage kommen, wenn nicht allenfalls die soeben beim Ruhrserum berührte, quantitativ ungenügende Bakterizidie der Sera überhaupt mitwirken mag. Man hat selbst bei hohem bakteriziden Wert des Typhusblutes Rezidive beobachtet. Es sind daher Versuche, antitoxische Sera zu

gewinnen, angestellt worden. Zur Zeit existiert eine ganze Reihe solcher Sera (Chantemesse, Besredka, Meyer und Bergell, Aronson, Kraus, Macfadyèn).

Empirische Heilversuche liegen von Chantemesse vor; die Angaben über Wirkung stützen sich auf die Verringerung der Typhusmortalität in der Spitalbehandlung. In Pariser Spitälern ist bei einem Material von 507 Fällen die Mortalität von 19 auf 6 % gefallen. Nach Angaben von Josias (200 Fälle) von 10—12 auf 3,8 %, nach Brunow von 17 auf 3 %. Zur statistischen Verwertung ist das Material noch zu klein. Das antitoxische Serum des Wiener Instituts soll sofortigen Fieberabfall, Krankheitsabkürzung, leichteren Verlauf garantieren. Das Serum ist seit einigen Monaten im Gebrauch. Die Erfahrungen sind noch zu gering, als daß man über den Wert der Mitteilungen ein Urteil fällen könnte. Eine gewisse Zurückhaltung im Urteil ist umsomehr geboten, als zu wiederholten Malen von günstigen Wirkungen der Sera berichtet wurde, die sich später nicht haben bestätigen lassen.

Eine sichere Prüfungsmethode der genannten Sera auf ihren gleichmäßigen Gehalt an wirksamen Stoffen liegt nicht vor und ist zunächst, so lange man sich über die krankmachenden Potenzen der Typhusbazillen noch im Unklaren ist, auch nicht zu erwarten.

Typhusserum kann also jetzt noch nicht mit Hinsicht auf die Aufgaben der Sanitätsverwaltung zu den Seris gerechnet werden, mit denen man Heilerfolge mit großer Wahrscheinlichkeit erzielen kann.

Das Meningokokkenserum.

Meningokokkenserum wird von verschiedenen Seiten hergestellt und empfohlen. Es wird, wie z. B. das von Kolle-Wassermann, von Pferden durch Injektion abgetöteter und lebender Bakterien sowie wäßriger Extrakte derselben gewonnen und empirisch unter Benutzung großer Dosen angewendet. Irgend ein Urteil über Heilerfolge ist zur Zeit unmöglich. Tierversuche, welche Anhaltspunkte über die Wirksamkeit geben könnten, sind wegen schwankender Virulenz der Keime und da es an geeigneten Versuchstieren fehlt, zur Zeit ausgeschlossen.

Ob und in welchem Grade es gelungen ist, vom Pferde ein anwendbares Serum zu erhalten, wird mit der Komplementablenkung festgestellt.

Das Serum des mit den Kokken bzw. deren Extrakt vorbehandelten Pferdes enthält eine Substanz (Antikörper), die sich insofern als eine mit dem dem Tiere eingespritzten Material zusammenhängende erweist, als sie

mit dem in vitro zusammengebrachten Meningokokkenextrakte (Antigen) eine Verbindung eingeht; falls normales Serum (Komplement) in gewissen Mengen zugesetzt wird, tritt dieses in die erstere Verbindung von Antigen und Antikörper ein. Bei der Hämolyse z. B. durch ein inaktives Immunserum bedarf man auch noch des normalen Serums, um auflösende Wirkungen auf das Hämoglobin zu erhalten. Nun lassen sich diese beiden Experimente verbinden. Man kann (inaktives) Serum von vorbehandelten Pferden mit dem Bakterienextrakt (Antigen) mischen, normales Serum zusetzen, weiterhin ein hämolytisches Serum (ohne Komplement) und rote Blutkörperchen. Die Hämolyse geht dann nur so weit vor sich, als ausreichend Komplement (normales Serum) vorhanden ist. Die Menge des letzteren ist aber abhängig von dem Verbrauch desselben bei dem Zusammenbringen von Serum des vorbehandelten Tieres mit dem Bakterienextrakt.

Ob die Größe — Bakterienextrakt plus Serum des vorbehandelten Tieres — und Komplement bei verschiedener Herkunft der Bakterien und verschiedenen Verbindungen in einfachen mathematischen Beziehungen stehen, ist nicht erwiesen.

Da man außerdem gar nicht weiß, welcher Natur die unter Verbrauch von Komplement an den Extrakt gebundene Substanz ist, ob sie in irgend einer Beziehung zu einem Heilkörper steht oder ob sie nur ein Antikörper ist, der ähnlich einem hämolytischen Ambozeptor als Nebenprodukt auftritt, kann man aus dem Auftreten der Komplementablenkung an sich keinen weiteren Schluß auf die Verwendbarkeit des Serums für Heilzwecke ziehen.

Bei dem ungünstigen Verlauf der Meningitis ist man natürlich geneigt und berechtigt solche Sera versuchsweise anzuwenden.

Andere Sera.

Auf die Streptokokkensera und andere der noch in größerer Zahl empfohlenen Sera einzugehen, scheint mit Rücksicht auf die gestellte Frage unnötig.

Nach den eben gemachten Darlegungen scheint es unangebracht, über die Anwendung von Diphtherieserum und Tetanusserum hinauszugehen, wenn man auch die weitere Entwicklung der Gewinnung anderer Sera mit Interesse verfolgen muß. Eine besondere Anregung zur Erprobung anderer Sera im größeren Stil zu geben, scheint nicht nötig.

Insoweit man dem einzelnen Arzte es überlassen will, in eigner Verantwortung Erfahrungen über Heilsera zu sammeln, sollte jedenfalls der Vorbehalt gemacht werden:

a) daß es nur Sera sein dürfen, deren gleichmäßige Herstellung und Gehalt an wirksamen Substanzen sicher steht,

b) deren Untersuchung von einer staatlichen Prüfungsstelle ausgeführt wird.

B. Kann bei der Anwendung der empfohlenen Sera, namentlich von höheren Serummengen, eine schädliche Wirkung, z. B. ähnlich, wie sie als Serumüberempfindlichkeit bekannt ist, ausgeschlossen werden?

Referent: „Nach altbewährten Grundsätzen militärärztlicher Heilbehandlung kommt es bei der engeren Auswahl der Sera für die Anwendung beim Soldaten außer der Aussicht auf den Behandlungserfolg ganz besonders auf weitgehende Sicherheit dafür an, daß dem Behandelten nicht geschadet wird.

Diese Sicherheiten sind in erster Linie bei den Seris geboten, welche der staatlichen Prüfung im Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. unterworfen sind. Bekanntermaßen werden Sera zur staatlichen Prüfung in dem genannten Institut nur unter der Bedingung zugelassen, daß sich die Fabrikationsstätte verpflichtet, ausschließlich geprüftes Serum in Deutschland in den Handel zu bringen. Die staatliche Kontrolle ist sowohl eine lokale, von der betreffenden Regierung an der Fabrikationsstätte an der Hand genauester Buchführung und mittels örtlicher Besichtigungen ausgeübte, die sich vor allem auch auf die gesundheitliche Ueberwachung der das Serum liefernden Tiere erstreckt, wie eine Prüfung der Sera selbst hinsichtlich der Unschädlichkeit und des Wirkungswertes nach bewährten Prüfungsmethoden.

Einer obligatorischen staatlichen Prüfung sind unterstellt solche Sera, deren erfolgreiche Wirkung staatlicherseits als bewährt angesehen wird, d. s. das Diphtherie- und Tetanusheilserum; bei diesen Seris ist übrigens staatlicherseits ein ganz bestimmter hoher Wirkungswert vorgeschrieben. Am konzentriertesten finden sich die wirksamen Immunstoffe in den sogenannten Trockenseris für Diphtherie und Tetanus. Wie bekannt, werden das Diphtherie- und Tetanusserum bereits seit langem, das Diphtherieserum seit 1894 in den Militärlazaretten und bei der Behandlung der Soldatenfrauen und -Kinder allgemein angewandt.

Einer fakultativen oder provisorischen Prüfung werden auf Antrag solche Sera unterstellt, deren theoretisch angenommene Wirksamkeit noch nicht mit der gleichen Sicherheit erprobt ist, wie bei

der obligatorisch geprüften. Ein bestimmter hoher Wirkungswert ist bei diesen Seris nicht gefordert; es werden nur die von der Fabrik auf den Fläschchen verzeichneten Wirkungswerte nachgeprüft.

Von den beim Menschen angewandten Seris gehören hierzu das Scheringsche „Antistreptokokkenserum nach Aronson“ und das „Antidysenterieserum nach Shiga“ des pharmazeutischen Instituts L. W. Gans zu Frankfurt a. M.

Sowohl die obligatorisch, wie die fakultativ geprüften Sera werden in bezug auf Unschädlichkeit nach der Richtung geprüft, daß sie bei völliger Klarheit ohne gröbere Niederschläge keine bakteriellen Verunreinigungen, keine Toxine (namentlich Tetanustoxine) enthalten und daß der konservierende Zusatz nicht mehr wie 0,5 % Phenol oder 0,4 % Trikresol beträgt. Der Phenolgehalt, 0,1 ist die Maximal-Einzeldose für Acid. carbol., begrenzt natürlich die Höhe der einmaligen zur Einspritzung verwandten Serumdosis, die im allgemeinen nicht über 20 ccm eines solchen Serums hinausgehen sollte, ganz besonders dann nicht, wenn das Herz nicht intakt ist. Es hat deshalb manches für sich, wenn, wie z. B. im Pavelschen Institut zu Bern, von einem konservierenden Zusatz ganz abgesehen und bakterielle Verunreinigungen durch ein um so peinlicheres aseptisches Vorgehen bei der Serumgewinnung vermieden wird. Andererseits bietet der Phenolzusatz zweifellos nützliche Sicherheiten gegen Krankheitskeime, die von einem anscheinend völlig gesunden Tier gelegentlich einmal in das Serum abgegeben werden können, z. B. im latenten Stadium des Rotzes. Bei den hochwertigen Diphtherie- und Tetanusseris, die in verhältnismäßig kleinen Serummengen angewandt werden, kann der Karbolzusatz außer Betracht gelassen werden; er ist aber bei den nicht so hochwertigen Seris, von denen 20 ccm und mehr Serum zur Erzielung genügender Wirkungen gebraucht werden, jedenfalls bei der Anwendung zu berücksichtigen. Allerdings bleibt auch hier noch die Frage offen, ob nicht der Phenol- bzw. Trikresolzusatz durch das Serum selbst bereits verändert oder so gebunden ist, daß er für den lebenden Körper überhaupt nicht mehr oder wenigstens nicht so in Betracht kommt, als wenn die gleiche Dose ohne Serum dem Körper einverleibt wird.

Endlich würden für die Anwendung im Heere noch solche Sera in Betracht kommen, die in staatlichen wissenschaftlichen Instituten gewonnen und dort nach den gleichen Grundsätzen, wie sie im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. bei den obligatorischen und den fakultativen Prüfungen beobachtet werden, durchgeprüft sind. Hierher gehört in erster Linie das Meningokokkenserum. Es besteht

begründete Aussicht, daß dem Meningokokkenserum sich ein brauchbares Typhusserum anreihen wird.

Sind die Sera nach Wertigkeit und Unschädlichkeit hinsichtlich des Gehalts an — dem Serum von Hause aus fremdartigen Stoffen näher erörtert worden, so bleibt doch noch die Frage offen, ob die nach den vorstehenden Gesichtspunkten als unschädlich erachteten Sera nicht doch noch lediglich wegen des dem Menschen artfremden Eiweißes, wenigstens in manchen Fällen, schädigenden Einfluß auf den Behandelten haben können. Diese Frage berührt der zweite Satz der Denkschrift durch den besonderen Hinweis auf die Erscheinung der „Serumüberempfindlichkeit".

Zuerst ist von Arthus bei Kaninchen, die wiederholt mit Injektionen von Pferdeserum behandelt wurden, eine gewisse Intoleranz gegen das Serum beobachtet worden. Diese äußerte sich darin, daß die Tiere an der Injektionsstelle hartnäckige Infiltrate bekamen, die zu Gewebsnekrose und Zerfall führten. Es kommt bei der Immunisierung von Tieren mit körperfremdem Eiweiß ferner vor, daß dieselben nach solchen wiederholten Injektionen plötzlich eingehen. Nach den Untersuchungen von v. Pirquet und Schick sowie namentlich von Otto, der diese Verhältnisse eingehend studierte, handelt es sich bei der Ueberempfindlichkeit um eine Umstimmung des mit fremdartigem Serum vorbehandelten Körpers in dem Sinne, daß er bei der nach geeigneter Zeit erfolgten erneuten Einspritzung mit typischen, akut einsetzenden Krankheitserscheinungen reagiert. Nach den Untersuchungen Ottos trat in Uebereinstimmung mit zahlreichen Beobachtungen in der Praxis eine solche Ueberempfindlichkeit in der Regel jedoch nur ein

1. wenn als erste Dosis eine kleine Menge Serum gegeben wurde, und

2. wenn dann eine neue Seruminjektion erst nach längerer Zeit, nach etwa 10—14 Tagen, erfolgte.

Diese Voraussetzungen werden für die Serumbehandlung des Menschen nicht zutreffen, wenn gleich im Anfang größere und alsdann möglichst gleichmäßige Dosen verwandt werden; es kommt hinzu, daß in der Regel die Behandlung in unverhältnismäßig kurzer Zeit abgeschlossen sein wird.

Nach theoretischen, experimentell begründeten Erwägungen, sowie zahlreichen Beobachtungen aus der Praxis, namentlich auch nach den bisher in der Armee mit der Anwendung des Diphtherie- und Tetanusserums, sowie auch des Meningokokkenserums in höheren Einzeldosen gemachten Erfahrungen darf bei der zur Zeit üblichen Serumbehandlung

für den Menschen die Gefahr der Serumüberempfindlichkeit praktisch außer acht gelassen werden. Auch muß davor gewarnt werden, jede bei der Serumbehandlung eintretende Komplikation von Seiten der Haut, der Synovialhäute und der inneren Organe der Einwirkung des Serums zuzuschreiben. Das gewiß nicht erwünschte Auftreten von Arzneiexanthemen bei einzelnen Personen hat nicht dazu führen können, deshalb allein ein sonst günstig wirkendes Medikament aus dem Arzneischatz zu entfernen. Schwellungen der Synovialhäute sind bei Scarlatina und Angina als Komplikation wohl bekannt, plötzliche Todesfälle nach Diphtherie sind zu Zeiten beschrieben, in denen es noch kein Diphtherieantitoxin gab. Jedenfalls bedürfen also die der Serumbehandlung angerechneten üblen Zufälle einer genauen kritischen Sichtung. Vorauszusetzen ist auch bei der Serumbehandlung, daß in jedem Falle der behandelnde Arzt das Serum als ein differentes Mittel betrachtet, dessen unmittelbare und weitere Wirkung am Kranken sorgfältigst beobachtet werden muß, und daß sich der Arzt dieser Tatsache, wie bei jedem, besonders neueren, Arzneimittel, bewußt bleiben muß.“

Korreferent: „Nach den bisherigen Erfahrungen ist das, was man Ueberempfindlichkeit nach Serumeinspritzungen nennt, nur die Wirkung des artfremden Eiweißes, und zwar des Pferdeserums, das allgemein als Träger der Serumschutz- und Heilstoffe benutzt wird.

Bei erstmaligen Injektionen treten die auf Serum zu beziehenden Erscheinungen nach Ablauf der ersten Woche ein. Sie bestehen bei Kindern in Schwellung der Lymphdrüsen, Exanthemen, Oedemen, Gelenkschmerzen, Steigerung der Temperatur um 1—3°, in der Minderzahl der Fälle findet sich Ausscheidung hyaliner Zylinder im Harn und Eiweißmengen bis $^1/_4$ $^0/_{00}$. Die Krankheit beginnt fast ausnahmslos, nachdem die durch die spezifische Infektion hervorgerufene Temperatursteigerung abgefallen ist. Es gibt nach Pirquet und Schick nach Injektionen größerer Serummengen Erkrankungen, die sich 4—5 Wochen unter Fieber hinziehen, zu schwerer Prostration und Abmagerung führen. Dies soll aber unbedenklich sein. Es käme höchstens der Gedanke zur Erwägung, „ob nicht einmal bei schweren Krankheitszuständen, zu deren Behebung das Serum verabreicht wird, durch die hinzutretende Serumkrankheit der letzte Rest von Widerstandskraft aufgebraucht werden könnte“. Die Serumkrankheit kann also eine viel ernstere sein als die Krankheit, zu deren Heilung man die Injektion gemacht hat. Wenn Dosen von 100—200 ccm injiziert werden,

so entstehen in 85 % der Fälle „Serumerscheinungen". Daß derartige Heilbehandlungen mit ernsteren Nebenwirkungen in Zukunft vermieden werden müßten, versteht sich von selbst. Von den Exanthemen, Verringerung der weißen Blutkörperchen, Gelenkerscheinungen abgesehen, verdienen noch die Oedeme besonderer Erwähnung, da sie eine fast regelmäßige Erscheinung sind, sie verhalten sich wie nephritische. Es finden sich Angaben, die das Oedem auf 14 % des ganzen Körpergewichts berechnen lassen. Bei langandauernder Serumkrankheit magern die Patienten sehr ab, wie man dies auch bei Versuchstieren als Folgen der Serumeinspritzungen sieht. Als einen sehr selten schweren Fall der Folgen von Seruminjektion erwähnen v. Pirquet und Schick einen 13jährigen Knaben, der erst in der 10. Woche in Rekonvaleszenz trat, bei dem neben Fieber die Oedeme über die ganze Krankheitsperiode sich erstreckten.

Wenn sich auch diese Erfahrungen an Kindern und Halberwachsenen nicht auf die Verhältnisse bei den Soldaten übertragen lassen, so geben sie doch die für jede Serumanwendung giltige Lehre, daß große Dosen von Heilseris überhaupt nicht angewendet werden sollen und Sera, deren Wirkungswert erst bei Anwendung großer Dosen hervortreten soll, von der Benutzung ganz ausgeschieden werden müssen.

Nach den Sanitätsberichten kommen in den Militärlazaretten nur relativ geringe Volumen hochwertiger Sera bei Diphtherie in Gebrauch, so daß bis jetzt besondere Serumerkrankungen, wie es scheint, nicht vorgekommen sind. Von 2311 Behandelten werden 70 Hauterkrankungen erwähnt (davon 46 in den Jahren 1894/96). 1898/99 wird 6mal das Auftreten von Eiweiß im Harn erwähnt, 1896/97 1mal Nierenentzündung, 1897/98 2mal vorübergehende Störung der Herztätigkeit. Bei den Immunisierten scheinen die Störungen leichterer Art gewesen zu sein.

Auf die Art und den Umfang der Serumkrankheit hat übrigens die Pferdeart, soviel man weiß, einen bedeutenden Einfluß. Es gibt Pferde mit Seris, die auf andere Tiere als schweres Gift wirken. Die Serumprüfung hat diesen Gesichtspunkt bis jetzt nicht in den Bereich ihrer Prüfungsmethoden gezogen; es ließe sich dies aber in Zukunft ausführen.

Wird bei einem Tiere oder Patienten eine Seruminjektion nach dem 12. Tage nach der ersten Reaktion und bis zum Intervall bis zu 9 Monaten auch in kleinen Dosen von einem oder wenigen Kubikzentimetern gemacht, so treten sofort die Symptome der Serumkrankheit auf, und zwar in einem weit größeren Prozentsatz als bei

den Erstimpflingen. Besonders stark sind die Oedeme. Rosenau und Anderson berichten über 19 Todesfälle bei zweimaliger Seruminjektion beim Menschen und zeigen in Tierversuchen die enorme Ueberempfindlichkeit für Pferdeserum, das bis zur millionsten Verdünnung wirken kann. Die Giftigkeit des Serums läßt sich durch Erhitzen auf 60° nicht beseitigen, Alter des Serums ist ohne Einfluß. Mit Pferdeserum behandelte Tiere sind später auch für andere Sera empfindlich geworden.

Inwieweit auch bei erstmaligen Injektionen eine auf anderweitigem Wege als durch subkutane Seruminjektionen erworbene Ueberempfindlichkeit zustande kommen kann, steht noch zur Diskussion.

Die unangenehmen Nebenwirkungen des Serums von Pferden drängen darauf, entweder Sera anderer Tiere zu benutzen, was man bisher mehrfach, aber ohne Erfolg versucht hat, oder die Scheidung der wirksamen Substanzen von Pferdeserum energischer in Angriff zu nehmen. Die Ueberempfindlichkeit erlischt nach $^1/_2$—$^3/_4$ Jahren, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen.

Besonderes Aufsehen haben in allerneuester Zeit 19 Fälle von Tetanus hervorgerufen, die nach Impfung mit Pestserum im Auslande beobachtet worden sind. Genaue Kontrolle der Präparate ist daher unerläßlich."

Verhandlung: In dem Meinungsaustausch über die einzelnen Sera, der sich an das Referat und Korreferat anschloß, fand namentlich die Anwendung des

Diphtherieserums

vielseitige Erörterung.

Für die Anwendung und auch Empfehlung des Diphtherieserums traten auf Grund reicher klinischer Erfahrungen ganz besonders Geh. Med.-Rat Heubner ein, der von Behring bereits im Jahre 1891 das erste Diphtherieheilserum — damals noch wenig hochwertiges Hammelserum — erhalten und schon damals die Anschauung gewonnen hatte, daß das Serum wirksam sei. Um so mehr stieg sein Vertrauen zu dem späteren hochwertigen Diphtherieserum, nach dessen Einspritzung namentlich auch die örtlichen Krankheitserscheinungen günstig beeinflußt wurden, — freilich nicht in jedem Falle. Serumkrankheit wurde nicht selten, namentlich im Anfang bei Anwendung großer Mengen des tierischen Serums beobachtet; man habe es da mit gewissen Idiosynkrasien zu tun; in keinem Falle aber habe die Serumkrankheit nachhaltige Schäden hinterlassen.

Geh. Med.-Rat Kraus hebt hervor, daß selbst beim Erwachsenen,

wo zwar der Verlauf der Diphtherie im allgemeinen an sich schon günstiger, wie im Kindesalter zu sein pflegt, bei Anwendung des Diphtherieserums doch noch eine weitere günstigere Beeinflussung des Verlaufs zu beobachten ist. Auf die Statistiken hierüber sei weniger zu geben, als auf die unmittelbare klinische Beobachtung.

Geh. Ob.-Med.-Rat Gaffky weist auf die durchaus sicheren und klaren experimentellen Grundlagen der Diphtherieserumwirkung hin, denen die klinischen Erfahrungen entsprechen, und erachtet es allerdings für eine Pflicht der Heeresverwaltung, das Bewährte den Sanitätsoffizieren zur Anwendung nach ihrem eigenen Ermessen zur Verfügung zu stellen. Man könne noch weitergehen und solle sich bei diesen Dingen nicht auf einen zu theoretischen Standpunkt stellen, sondern abwägen; kommt der Arzt zu der Ueberzeugung, daß Aussicht auf Erfolg von einem Mittel, das noch nicht so völlig erprobt ist, zu erwarten ist, so solle es ihm verfügbar gemacht werden.

Geh. Ob.-Med.-Rat Kirchner bemerkt, daß die Serumstatistik in der Zivilbevölkerung unzweifelhaft zugunsten der Anwendung des Diphtherieheilserums ausfällt und ganz besonders dann, wenn das Serum am ersten oder zweiten Krankheitstage angewendet werde (in diesem Falle bis annähernd 100 % Heilungen); um das zu erreichen, müsse freilich das Serum überall leicht erhältlich sein. Die Sterblichkeit bei Diphtherie habe sich im ganzen preußischen Staate von 1894—1900 um etwa 65 % verringert. Die Abnahme der Sterblichkeit sei keine allmähliche, sondern eine rapide mit der allgemeinen Anwendung des Serums zusammenfallende.

Gen.-Ob.-A. Musehold bestätigt die Richtigkeit der von dem Korreferenten mitgeteilten Zahlen der Heeres-Sanitätsstatistik, daß nämlich in den Berichtsjahren 1894/95 bis 1904/05 die Sterblichkeit bei den mit Serum Behandelten 3,2 %, bei den nicht mit Serum Behandelten nur 2,4 % betrug. Das erkläre sich bei näherer Sichtung der zugrunde liegenden einzelnen Zahlengrößen mit Bestimmtheit daraus, daß unter den mit Serum Behandelten alle schweren Fälle, namentlich auch die allerschwersten, bei denen als letztes — nun allerdings fast aussichtsloses Mittel schließlich noch Serum angewendet worden ist, enthalten sind; unter den ohne Serum Behandelten befindet sich hingegen die große Zahl der leichten und leichtesten Fälle, bei denen von vornherein die Krankheitserscheinungen so gering waren, daß die Anwendung von Heilserum entbehrlich erschien. Dies Verhältnis gehe u. a. daraus hervor, daß in drei Berichtsjahren, wie bereits der Herr Korreferent bemerkt habe, von den ohne Serum Behandelten überhaupt keiner gestorben ist. Im Jahre 1902/03 sei unter 70 leichten, ohne Serum behandelten

Fällen 1 gestorben, und zwar an Spät-Herzlähmung; unter 129 mit Heilserum behandelten Fällen sind in dem genannten Berichtsjahre gestorben 2, nämlich einer infolge Streptokokkenseptikämie, und der andere Todesfall betraf einen in völlig hoffnungslosem Zustande Gespritzten; die übrigen 127 Fälle genasen, darunter natürlich auch die schweren Fälle, was gewiß für eine Heilwirkung des Diphtherieserums spreche. Auffallend und als Ausdruck der Erfolge der Diphtherieserumbehandlung anzusehen sei der in der Armee ebenso wie im gesamten Deutschen Reiche beobachtete starke Abfall der Diphtheriesterblichkeit nach 1894, nämlich auf die Hälfte und noch weiter im Vergleich zu den voraufgegangenen Jahren. Die am ersten und zweiten Tage mit Serum Behandelten wiesen auch im Heere durchschnittlich wesentlich günstigere Sterblichkeitsziffern, als die überhaupt mit Serum Behandelten auf (vergl. S. 18).

Für die Anwendung des

Tetanusserums

traten ein Geh. Med.-R. Kraus und Geh. Med.-R. Bier. Ersterer hat bei mindestens 30 mit Tetanusserum behandelten Krankheitsfällen nie etwas bemerkt, was ihn hätte bestimmen können, von der Serumtherapie abzugehen, obwohl das Serum gerade in neuerer Zeit in wirklich sehr großen Dosen und lange fortgesetzt angewendet worden sei; leider waren die Erfolge nicht günstig. Geh. Med.-Rat Bier hat Tetanusantitoxin viel angewandt, bei ausgesprochenen Fällen allerdings keinen Erfolg gesehen. Dahingegen habe er, namentlich auch bei der Behandlung von Schrotschußverletzungen aus großer Nähe, die sehr zu Tetanus neigten, die Ansicht gewonnen, daß das Tetanusantitoxin prophylaktisch gut wirkt. Er lasse jeden, der verdächtig auf Tetanusinfektion ist, sofort spritzen; gegen eine so scheußliche Krankheit müsse alles angewendet werden, was einige Aussicht auf Erfolg bietet.

Zur Anwendung des

Meningitisserums

bemerkte Geh. Med.-Rat Gaffky, daß die einlaufenden zahlreichen Berichte über die Anwendung des im Institut für Infektionskrankheiten hergestellten, teils antibakteriellen, teils antitoxischen Meningokokkenserums durchaus ermutigende Erfolge aufweisen. Man könne zwar noch keine Entscheidung fällen, doch werde man, davon sei er überzeugt, das Meningokokkenserum bald zu den wirksamen Sera rechnen. Bei den wenigen bisher im Heere mit Meningokokkenserum behandelten Fällen sei die Behandlung begonnen in einem Falle am

zweiten Tage, in den übrigen am 4., 7., 9., 13., 23. Tage; das erkläre, daß hier der Erfolg nicht mehr in die Erscheinung getreten ist.

Der vorsitzende Generalstabsarzt der Armee wies im Anschluß hieran darauf hin, daß die Sanitätsoffiziere auf den Bezug des Serums vom Institut für Infektionskrankheiten allgemein aufmerksam gemacht worden sind, daß freilich bis zum Eintreffen des Serums einige Tage vergehen können.

Geh. Med.-Rat Heubner trat ebenfalls für die Anwendung des übrigens nie schädigend gewesenen Meningokokkenserums bei übertragbarer Genickstarre ein. Die ersten Behandlungsergebnisse waren infolge noch ungenügender Vollkommenheit der Sera ungünstig, sie wurden besser mit der Vervollkommnung des Serums.

IV.

Inwieweit ist die Mitführung von Seris zu Heil- und Schutzzwecken für die Feldsanitätsformationen angezeigt?

Referent: „Ueber die Mitführung von Schutz- und Heilseris ins Feld entscheidet das Bedürfnis. Ein Bedürfnis zur Mitführung bei den Truppen und vorgeschobenen Sanitätsformationen wird beim Meningokokkenserum wegen des im allgemeinen seltenen Auftretens der übertragbaren Genickstarre auf dem Kriegsschauplatze kaum vorliegen.

Bei den rückwärtigen Formationen (Etappen-Sanitäts-Depot) würde sich aber das Niederlegen eines gewissen Vorrats empfehlen. Dahingegen kommt für die Mitführung ins Feld in erster Linie das Tetanusserum, und zwar für die vorbeugende Behandlung namentlich bei zerrissenen und verschmutzten Wunden in Betracht.

Im Feldzug 1870/71 sind, wie Exzellenz Schjerning in seinem Vortrage „Ueber die Bekämpfung des Tetanus in der Armee“ bei den Verhandlungen des Wissenschaftlichen Senats am 3. Juni 1903 ausgeführt hat, von 95 000 deutschen Verwundeten 350 oder 3,6 ‰ an Tetanus erkrankt; an der Gesamtzahl der Todesfälle ist der Tetanus mit 13,5 ‰ beteiligt. Die in der Armee mit dem Tetanusheilserum gemachten Erfahrungen haben etwa 30 % Todesfälle bei den mit Antitoxin Behandelten gegenüber 40 % Todesfällen bei den nicht mit Heilserum Behandelten ergeben. In dem erwähnten Vortrage ist auch auf die günstigen Erfahrungen hingewiesen worden, welche der damalige Oberstabsarzt Herhold mit den grundsätzlich verabfolgten prophylaktischen Serumeinspritzungen bei — von Erdteilen verschmutzten Wunden während der ostasiatischen Expedition gemacht

hat; er hat Tetanuserkrankungen, die sonst in China ziemlich häufig sind, bei seinen Verwundeten überhaupt vermieden. Für die Anwendung von Tetanusserum im Felde würde demnach durch Mitnahme genügender Vorräte bei den Sanitätskompagnien und Feldlazaretten weitgehende Vorsorge zu treffen sein.

Für die Wundbehandlung würde ferner die Mitführung von Streptokokkenserum im Auge zu halten sein, sobald nämlich ein vielseitiger wirksames Präparat gewonnen sein wird.

Auch das Diphtherieserum kann zur Mitführung empfohlen werden, allerdings in sparsamen Mengen für den notwendigsten Bedarf, denn ein epidemisches Auftreten von Diphtherie im Felde ist kaum je beobachtet, überdies ist die Anwendung gerade des Diphtherieheilserums so verbreitet, daß sich in allen Kulturstaaten hiervon Material vorfinden wird.

Bei der erfahrungsmäßigen Neigung des Typhus und der Ruhr zur Ausbreitung im Felde wäre noch eine Sicherstellung von Ruhr- und Typhusserum für den eintretenden Bedarf ratsam und von größter Wichtigkeit. Es sei nur daran erinnert, daß in der deutschen Armee 1870/71 38975 Ruhrerkrankungen mit 2405 Todesfällen, und 74205 Typhuserkrankungen mit 8904 Todesfällen eine nur allzu beredte Sprache reden! Der Burenkrieg zeitigte bei den Engländern 42741 Typhus-, 31363 Ruhrerkrankungen, der spanisch-amerikanische Krieg bei den Amerikanern 20738 Typhuserkrankungen, fast $^1/_5$ der ganzen Armee, der russisch-japanische Krieg auf russischer Seite rund 30000 Typhuserkrankungen, 10000 Ruhrfälle nebst 20000 Durchfällen und Pseudodysenterie. Typhus und Ruhr sind also bis in die neueste Zeit die ständigen Geißeln kämpfender Armeen. Die Sicherstellung von Typhusserum kommt freilich erst in dem Falle in Frage, wenn sich die Aussicht auf die Gewinnung eines wirksamen Typhusserums erfüllt hat."

Korreferent: „Ich halte zur Mitführung ins Feld nur die Verwendung von Diphtherie- und Tetanusserum vorläufig für sachgemäß und dementsprechend müßte für ihre jederzeitige Verwendungsmöglichkeit gesorgt sein.

Was leisten die antitoxischen Heilseris vom hygienischen Standpunkte in der Bekämpfung der Epidemien?

Zur Zeit kommt zwar nur das Diphtherieserum in Betracht, aber die Gewinnung antitoxischer Sera für Ruhr und Typhus in brauchbarer Form steht vielleicht nicht mehr in weiter Ferne.

Bei Anwendung antitoxischen Serums übersteht der Patient die Krankheit aber ohne aktive Immunität zu erreichen — vorausgesetzt,

daß ihm rechtzeitig Serum injiziert worden ist. Dies ist durch relativ schnell eintretende zweitmalige Ansteckung erwiesen und aus dem Wesen der Serumwirkung zu verstehen, da dieses die Zellen vor dem Toxin schützt. Der Kranke hat keine besondere Reaktion seiner Zellen durchzumachen, den Entgelt dafür muß er mit gleichbleibender Empfindlichkeit für die Krankheit bezahlen. Wenn die gleiche Summe Immunitätseinheiten einem Gesunden und einem Kranken eingespritzt werden, so wird der letztere, da die Bakterien in ihm Toxin produzieren, also bestimmte Mengen Antitoxin binden, sogar in jeder Zeiteinheit weniger Antitoxin enthalten als der prophylaktisch geimpfte Gesunde und eventuell den passiven Impfschutz sogar früher verlieren wie letzterer. Daraus folgt, daß die Anzahl der Disponierten auf diesem Wege nicht vermindert werden kann. Beim natürlichen Gang der Epidemien hinterbleiben jedesmal der größte Teil derer, die befallen worden sind, als aktiv Immunisierte.

Die kurativen Erfolge können bei keinem der bis jetzt angewandten Sera so sein, daß alle Todesfälle zu beseitigen sind, nur Minderungen der Zahl der letzteren kann man erwarten, da zum mindesten die verschiedenen Mischinfektionen der Heilung Widerstand leisten. Als Vorteil der antitoxischen Behandlung muß zwar die Rettung einer bestimmten Anzahl von Kranken in Rechnung gestellt werden, da aber wegen fehlender Disposition die Erkrankungsmöglichkeit allgemeiner sein muß als bei natürlicher Durchseuchung, so kann unter Umständen dieses Vorkommen häufigerer und mehrmaliger Erkrankung dem kurativen Vorteil völlig die Wagschale halten. Kurative Wirkung und Einfluß auf die Gesamtmortalität sollten nicht immer, wie es jetzt geschieht, als ursächlich verknüpft angesehen werden, beide brauchen nicht parallel zu gehen, das ist bei Verwendung der allgemeinen Landesstatistik wohl zu beachten.

Durch die antitoxische Behandlung wird eine Beseitigung der Infektionserreger aus dem Körper nicht erzielt. Dies ist auch bei der prophylaktischen Anwendung zu beachten. Antitoxisch Schutzgeimpfte können Bakterienträger sein, da die Entwicklung der Mikroorganismen nicht gehindert wird. Die allgemeinen Aufgaben der Seuchenbekämpfung werden durch die Verwendung antitoxischer Sera nicht geändert.

Nach den Sanitätsberichten ist der Bazillenbefund bei Diphtherie für 1901/05, wenn ich die Zahlen aller Beobachtungen = 100 setze, in den jeweiligen Zeitperioden folgender gewesen:

1.—5.,	6.—10.,	11.—15.,	16.—20.,	21.—.25,	26.—30. Tage,	darüber
46	19	15	9	5	2	4

Die mittleren Extreme des Bazillenbefundes reichen bis zum 75. Tage. Die diphtheritischen Beläge sind bis zum 20. und 30. Tage beobachtet worden.

Die prophylaktische Behandlung hindert keinen der Behandelten Träger von Bazillen zu werden. Die Zahl latenter Krankheitsträger kann dadurch vermehrt werden, was vielleicht für das Wärterpersonal zu beachten ist.

Die Vernichtung der Krankheitserreger im Lebenden und die Gewinnung wirksamer bakterizider Immunität wären als allgemeines Beseitigungsmittel der Seuchen höher zu stellen als die einfachen „antitoxischen Qualitäten".

V.

Kann das in Südwestafrika mit Erfolg angewandte Typhusschutzimpfungsverfahren nach Pfeiffer-Kolle etwa durch kombinierte Einimpfung des bazillären Impfstoffs mit einem antitoxisch oder dergl. wirkenden Schutzserum, namentlich für Feldverhältnisse auf dem Kontinent und für eine Schutzimpfung des Krankenpflegepersonals, vielseitiger verwendbar gemacht werden?

Referent: „Wir gelangen schließlich zu der in der Denkschrift aufgestellten letzten Frage, nämlich, ob es möglich ist, das für die Schutzimpfung in der Armee gegen Typhus hauptsächlich in Betracht kommende Verfahren von Pfeiffer und Kolle, weiter auszubauen, etwa in dem Sinne einer Simultanmethode behufs möglichster Herabminderung der der Impfung unmittelbar folgenden, im allgemeinen den Körper schwächenden Reaktionen und behufs möglichster Vermeidung der sog. negativen Phase.

Das jetzige Pfeiffer-Kollesche Verfahren, dem ein nicht unbeträchtlicher günstiger Einfluss besonders hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und der Mortalität bei Typhus nach den bisher vorliegenden Erfahrungen in Afrika zuzuerkennen ist, würde im Falle eines europäischen Feldzuges wegen der Gefahr der negativen Phase und der verhältnismäßig langen Zeitdauer, welche wegen der erforderlichen mehrmaligen Impfungen seine Durchführung beansprucht, nur anwendbar sein bei Formationen, welche zum mindesten erst nach mehreren Wochen ins Feld rücken oder die in Festungen des Heimatsbereichs sich befinden. Die Typhusschutzimpfung eines zur Pflege von Typhuskranken bestimmten Pflegepersonals, dessen Schutz in erster Linie in Frage kommt, würde nach dem bisherigen Verfahren auch nur dann ausführbar sein, solange es noch nicht der Infektion ausgesetzt ist.

Eine Simultanmethode der Typhusschutzimpfung ist bereits im Jahre 1902 von Besredka ausgearbeitet worden. B. schwemmte 24 stündige Typhusagarkulturen mit bakterizidem Typhusserum ab und ließ dieses bei 37° 24 Stunden lang auf die Bakterien einwirken. In dieser Zeit beladen sie sich mit den wirksamen Ambozeptoren des Serums. Nach gründlichem Waschen in Kochsalzlösung wurden die Bakterien in Kochsalzaufschwemmung durch Erwärmen auf 60° abgetötet. Der jetzt fertige Impfstoff wurde zur Immunisierung von Tieren verwendet. Im Tierexperiment wurde erwiesen, daß Meerschweinchen bereits 24 Stunden nach der Impfung gegen die doppelte tödliche Menge virulenter Typhusbazillen geschützt waren. Versuche der Immunisierung gegen Typhus am Menschen sind mit diesem Verfahren, soweit bekannt, bisher nur in einem Fall von Besredka vorgenommen, der sich selbst impfte. Die allgemeine und örtliche Reaktion war gering. Dagegen soll nach einer Mitteilung von Netter eine präventive Schutzimpfung nach demselben Verfahren in größerem Umfange in Mexiko gegen Pest ausgeführt sein. Die örtlichen und allgemeinen Impffolgen waren nach dem Berichte auch hier gering, der Impfschutz ein guter.

Ein ähnliches Verfahren der Simultanimpfung gegen Typhus wandten später 1906 Triglia und Mazzuoli an. Sie impften 99 Personen mit einem Impfstoff nach Neißer-Shiga und gleichzeitig mit Typhusserum. Die Reaktionen sollen auch hier im allgemeinen gering gewesen sein. Von den Geimpften, die sämtlich der Infektion ausgesetzt waren, erkrankte später, soweit beobachtet, keiner an Typhus.

Die Anwendung der Simultanmethode beruht auf der richtigen Erkenntnis, daß durch eine gleichzeitige Injektion von Bakterien und Ambozeptoren enthaltendem Serum einerseits ein schnell eintretender Impfschutz erzielt wird, weil auf diese Weise bei dem Vorhandensein des nötigen Komplements eine schnellere Resorption und Assimilierung der injizierten Bakterien stattfindet. Diese Voraussetzung wird durch die guten Erfahrungen bei andern simultanen Methoden, z. B. der Impfung gegen Schweinerotlauf und Milzbrand bestätigt. Außerdem muß es möglich erscheinen, speziell mit dem Simultanverfahren bei wiederholten Injektionen von mit Ambozeptoren beladenen Bakterien die sog. negative Phase zu vermeiden. Letztere kommt dadurch zustande, daß die nach der ersten Injektion eines rein bakteriellen Impfstoffes gebildeten Antikörper bei der 2. und 3. Impfung durch die eingespritzten Bakterien zum großen Teil gebunden werden. Auf diese Weise wird vorübergehend eine verminderte Widerstandsfähigkeit gegen eine etwaige

Infektion erzeugt werden. In der Tat ist denn auch beobachtet worden, z. B. in Südwest-Afrika, daß Leute kurz nach der Impfung besonders schwer erkrankten. Da nun etwa im bereits immunisierten Körper nach einmaliger Impfung fertig gebildete Antikörper durch schon mit Ambozeptoren beladene Bakterienzellen nicht in demselben Maße absorbiert werden können wie durch freie Bakterien, so muß bei der Simultanmethode die Gefahr des Zustandekommens der negativen Phase wesentlich herabgesetzt werden. In dieser Beziehung käme also in der Tat der Simultanmethode ein gewisser Vorzug vor den anderen Impfverfahren zu.

Das Besredkasche Verfahren und auch dasjenige von Triglia und Mazzuoli besitzen gegenüber diesen Vorzügen auch einen Nachteil. Sie sind für die Einführung in die Praxis, speziell für die Herstellung von Impfstoff im großen zu Massenimpfungen, wie sie für die Armee, namentlich im Mobilmachungsfalle, in Frage kommen, zu kompliziert. Je mehr Manipulationen mit der Herstellung des Impfstoffes verbunden sind, desto größer ist die Gefahr seiner akzidentellen Verunreinigung. Man wird deshalb weiterhin nach einem einfacheren Verfahren suchen müssen, das auf ähnlichen Prinzipien aufgebaut ist.

Zur Herabminderung der den Körper der Geimpften unmittelbar nach der Impfung in mehr oder minderem Grade schwächenden Wirkungen des bazillären Impfstoffs könnte sich auch die gleichzeitige Einspritzung eines vorwiegend auf die Gifte der Typhusbazillen wirkenden und in diesem Sinne antitoxischen Serums, das fabrikationsmäßig herstellbar ist, geeignet erweisen. Würde ein solches Serum auch in bakteriotropischem Sinne wirken, so wäre es außerdem noch geeignet, über die Gefahren der negativen Phase hinwegzuhelfen.

Das Verfahren von Pfeiffer-Kolle besitzt vorläufig einen schätzenswerten Vorzug vor allen anderen Impfverfahren dadurch, daß sein Impfstoff sich leicht und schnell in großen Mengen herstellen läßt, gut zu dosieren und haltbar ist. Vielleicht führt die Simultanimpfung mit dem Pfeiffer-Kolleschen Impfstoff und einem solchen vorwiegend antitoxischen und womöglich gleichzeitig im bakteriotropischen Sinne wirkenden Typhusserum zur Lösung der beregten Frage. Vor der praktischen Anwendung eines solchen kombinierten Impfverfahrens im Heere müßten die erforderlichen Versuchsgrundlagen freilich in gleicher Breite und Sicherheit angelegt sein, wie sie auch für die Anwendung des Verfahrens nach Pfeiffer-Kolle bei den südwestafrikanischen Expeditionstruppen geschaffen worden sind.

Nach den bei der Typhusbekämpfung im Südwesten des Reichs gemachten Erfahrungen, namentlich im Hinblick auf die Unmög-

lichkeit einer Unterbindung der vielen Uebertragungswege des Typhus, auch von scheinbar Gesunden (Bazillenträgern) aus, würde ein derartig wirksames und allgemein anwendbares Typhusschutzimpfungsverfahren eine um so schätzbarere Waffe zur Abwehr des Typhus im Felde sein."

Korreferent: „Die aktiven Immunisierungsmethoden haben den Nachteil, daß die Immunität erst allmählich gewonnen wird, während mitunter ein sofortiger Schutz wünschenswert sein kann. Im Hinblick hierauf ist für den Typhus alsdann die Unterfrage gestellt worden, ob die aktive Immunisierung durch gleichzeitige Einimpfung eines Serums verbessert und für die Feldverhältnisse und für eine Schutzimpfung des Krankenpflegepersonals verwendbar gemacht werden könne. Diese Frage läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit bejahen. Nur dürfen Bakteriengifte und Antitoxine nicht an derselben Stelle oder gleichzeitig injiziert werden. Das Toxin muß Zeit haben, ungehindert an die Zellen zu gelangen.

Sollte es sich aber um bakterizide Sera handeln, so kommen solche Neutralisierungen der Wirkung überhaupt nicht in Betracht. Es würde vielmehr die Einführung bakterizider Substanz mit einem Serum gewissermaßen der gleichsinnigen Arbeit der Zellen im Hinblick auf die Bildung bakterizider Körper zeitlich nur vorauseilen. Aehnlich läge es für die noch nicht zu allgemeiner Anerkennung gelangten antiaggressiven Eigenschaften."

Verhandlung: Zu der Frage der Vervollkommnung des Typhusschutzimpfungsverfahrens bemerkte Geh. Ob.-Med.-Rat Gaffky, daß im Institut für Infektionskrankheiten bereits Untersuchungen darüber im Gange seien, ob es nicht möglich ist, ein Typhusserum herzustellen, was in Verbindung mit aktiver Immunisierung verwendet werden kann; doch ließe sich darüber kein Urteil fällen.

Exzellenz Koch spricht sich nach Beobachtungen, wie sie bei der Bekämpfung der Rinderpest gemacht worden sind, dahin aus, daß es vielleicht auch beim Typhus gelingen kann, ein Serum herzustellen, mittels dessen allein eine auf mehrere Monate andauernde Schutzwirkung erhalten werden könne. Bei der Rinderpest habe man mit der Simultanmethode, bei der übrigens zugleich mit dem Serum das lebende Virus angewandt worden sei — nicht abgetötete Kulturen, wie bei der Typhusschutzimpfung — zum Teil recht ungünstige Erfahrungen gemacht. Die Frage, ob darüber etwas bekannt sei, daß

die Japaner während des russisch-japanischen Krieges die Typhusschutzimpfung in großem Umfange ausgeführt und ausgezeichnete Resultate erhalten haben, die Methode jedoch geheim hielten, beantwortete

G.-O.-A. Musehold dahin, daß nach der von ihm darauf durchgesehenen reichhaltigen Literatur nur von umfangreichen allgemeinen Vorbeugungsmaßregeln (hygienische Erkundungen, Abkochen des Wassers u. a.) die Rede gewesen sei; jedoch sei nirgends etwas von der Typhusschutzimpfung erwähnt worden.

Der vorsitzende Generalstabsarzt der Armee bemerkt hierzu, daß die Japaner mit Kreosotpillen ausgerüstet waren und daß die Leute verpflichtet waren, jeden Morgen eine Pille zu essen. Die Statistik der Japaner hinsichtlich der Verbreitung der Seuchen ist bis jetzt wenig verläßlich. Bei den Russen, bei welchen die äußeren Bedingungen (klimatische Verhältnisse u. s. w.) recht günstig lagen, seien immerhin 30 000 bis 40 000 Typhusfälle vorgekommen. Die Japaner haben hingegen große Verluste infolge Beri-Beri angegeben.

G.-O.-A. Musehold erläuterte auf Aufforderung des Generalstabsarztes der Armee noch die Ergebnisse der Typhusschutzimpfung an Tafeln, die von ihm unter Benutzung der in der Medizinalabteilung beim Kommando der Schutztruppen zusammengestellten und in der Deutschen militärärztl. Zeitschrift, 1907, No. 8, S. 312 veröffentlichten Zahlen entworfen sind (siehe Anlage). In Südwestafrika versagten bekanntlich zuerst die allgemeinen bisher bei der Typhusbekämpfung im Heere trefflichst bewährten sanitären Maßregeln, so daß von der Typhusschutzimpfung Gebrauch gemacht wurde.

Tafel 1 bis 3 veranschaulichen die Erfolge der Typhusschutzimpfung bei 7287 Geimpften im Vergleich zu 9209 Nichtgeimpften (seit Ende 1904 bis Ende 1906) mit Beziehung auf 1277 seit April 1905 bis Ende 1906 beobachtete Typhusfälle.

Tafel 1 zeigt, daß von 1000 Geimpften nur 51, von 1000 Nichtgeimpften dagegen 99, also fast doppelt so viel an Typhus erkrankten und daß unter den Nichtgeimpften schon auf 8 Erkrankungen 1 Todesfall kam — unter den Geimpften erst auf mehr als 15 Erkrankungen. Im Vergleich zu den leichten und mittelschweren Erkrankungen sind tödliche und schwere Erkrankungen bei den Nichtgeimpften in verhältnismäßig erheblich größerer Zahl, als bei den Geimpften vorgekommen.

Tafel 2 und 3 veranschaulichen den Erfolg mehrmaliger Impfungen, und zwar Tafel 2 ohne Rücksicht auf die seit der Impfung verflossene Zeit, Tafel 3 besonders mit Rücksicht auf die Andauer des Impf-

[illegible] das Verhältnis der einmal, zweimal und dreimal Geimpften.

Aus Tafel 2 geht hervor, daß die Zahl der Erkrankungen bei den zweimal Geimpften und etwa ebenso bei den dreimal Geimpften erheblich geringer war, wie bei den einmal Geimpften und natürlich noch viel geringer, wie bei den Nichtgeimpften. Die erkrankten Geimpften waren gegen den tödlichen Ausgang der Erkrankung um so besser geschützt, je häufiger sie geimpft waren. Unter den Nichtgeimpften kam schon auf 6 Erkrankungen 1 Todesfall, unter den einmal Geimpften auf 8 Erkrankungen, unter den zweimal Geimpften erst auf 22 Erkrankungen und unter den dreimal Geimpften sogar erst auf 36 Erkrankungen.

Tafel 3 gibt Anhaltspunkte für die Beurteilung der Andauer des Impfschutzes:

Bei den nur einmal Geimpften stellt sich nur im ersten Halbjahr nach der Impfung das Sterblichkeitsverhältnis mit 1 : 13 günstiger wie bei den Nichtgeimpften; bei den zweimal Geimpften ist das Sterblichkeitsverhältnis überhaupt wesentlich günstiger, wie bei den einmal Geimpften und Nichtgeimpften, und zwar ein Jahr hindurch, nämlich 1 : 35; bei den dreimal Geimpften ist das Sterblichkeitsverhältnis im ersten Halbjahr nach der Impfung am allergünstigsten (1 : 41) und bleibt auch noch länger als 1 Jahr wesentlich günstiger, als bei den Nichtgeimpften.

In Tafel 3 ist auch der Einfluß der negativen Phase durch Hervorhebung der im 1. Monat nach der Impfung an Typhus Erkrankten zum Ausdruck gebracht. Daß derartige Erkrankungen nur bei den einmal und zweimal Geimpften, nicht auch bei den dreimal Geimpften vorgekommen sind, läßt bei der geringen Zahl der hier in Betracht kommenden Fälle noch nicht den Schluß zu, als ob es nach dreimaliger Typhusschutzimpfung eine negative Phase nicht gäbe.

Jedenfalls sprechen die hier vorgeführten Zahlen für einen Impferfolg.

VI.

Zusammenfassung.

Die Beantwortung der sämtlichen dem Wissenschaftlichen Senat vorgelegten Fragen faßte der Referent schließlich in nachstehenden Punkten zusammen:

„1. Für die Verwendung im Heere werden besonders empfohlen die obligatorisch oder fakultativ unter staatlicher Kontrolle stehenden Sera, in erster Linie die der obligatorischen Prüfung unterliegenden

bewährten Diphtherie- und Tetanussera. Ferner Sera, die in staatlichen Instituten unter Beobachtung der bei der staatlichen Kontrolle angewandten Grundsätze hergestellt und unmittelbar abgegeben werden. Für Heereszwecke kommen in Betracht hauptsächlich das Dysenterie- und das Meningokokkenserum.

Gelingt es, ein hauptsächlich gegen die Gifte der Typhusbazillen wirksames Serum zu gewinnen, so würde dieses für die Heilbehandlung des Typhus von hohem Werte sein können.

2. Schädigende Wirkungen der Sera, die nach den unter 1. dargelegten Gesichtspunkten ausgewählt sind, und deren Anwendung in gleichmäßiger Dosis unter sorgfältiger ärztlicher Beobachtung erfolgt, sind nicht zu befürchten, namentlich auch nicht die Erscheinung der „Serum-Ueberempfindlichkeit".

3. Für die Mitführung ins Feld wird in erster Linie Tetanusserum, weiterhin für den notwendigsten Bedarf Diphtherie- und Dysenterieserum, sowie Streptokokkenserum empfohlen, — letzteres jedoch unter der Voraussetzung, daß noch seine weitere Vervollkommnung erreicht wird.

Wichtig ist es auch für die Anwendung im Felde, daß ein für die Heilbehandlung brauchbares Typhusserum gewonnen wird.

4. Das bei den nach Südwestafrika entsandten Truppen mit Erfolg angewandte Typhusschutzimpfungsverfahren nach Pfeiffer-Kolle erscheint behufs Erzielung einer allgemeinen Anwendbarkeit, namentlich auch für den Mobilmachungsfall unter europäischen Verhältnissen noch vervollkommnungsbedürftig, aber auch vervollkommnungsfähig.

Es besteht Aussicht, daß diese Vervollkommnung durch Anwendung einer Simultanimpfung des zur Erzielung einer aktiven Immunität angewandten Impfstoffes in Verbindung mit der Einspritzung eines geeigneten Typhusserums gelingt. Jedenfalls würden vor der Verwendung eines solchen Simultanimpfverfahrens im Heere sichere Versuchsgrundlagen geschaffen werden müssen."

Gesamtergebnis der Verhandlungen.

Auf Grund des Referates und Korreferates, sowie der im Anschluß hieran erfolgten Erörterungen führte der Generalstabsarzt der Armee Exzellenz Schjerning über das Schlußergebnis der Verhandlung das Folgende aus:

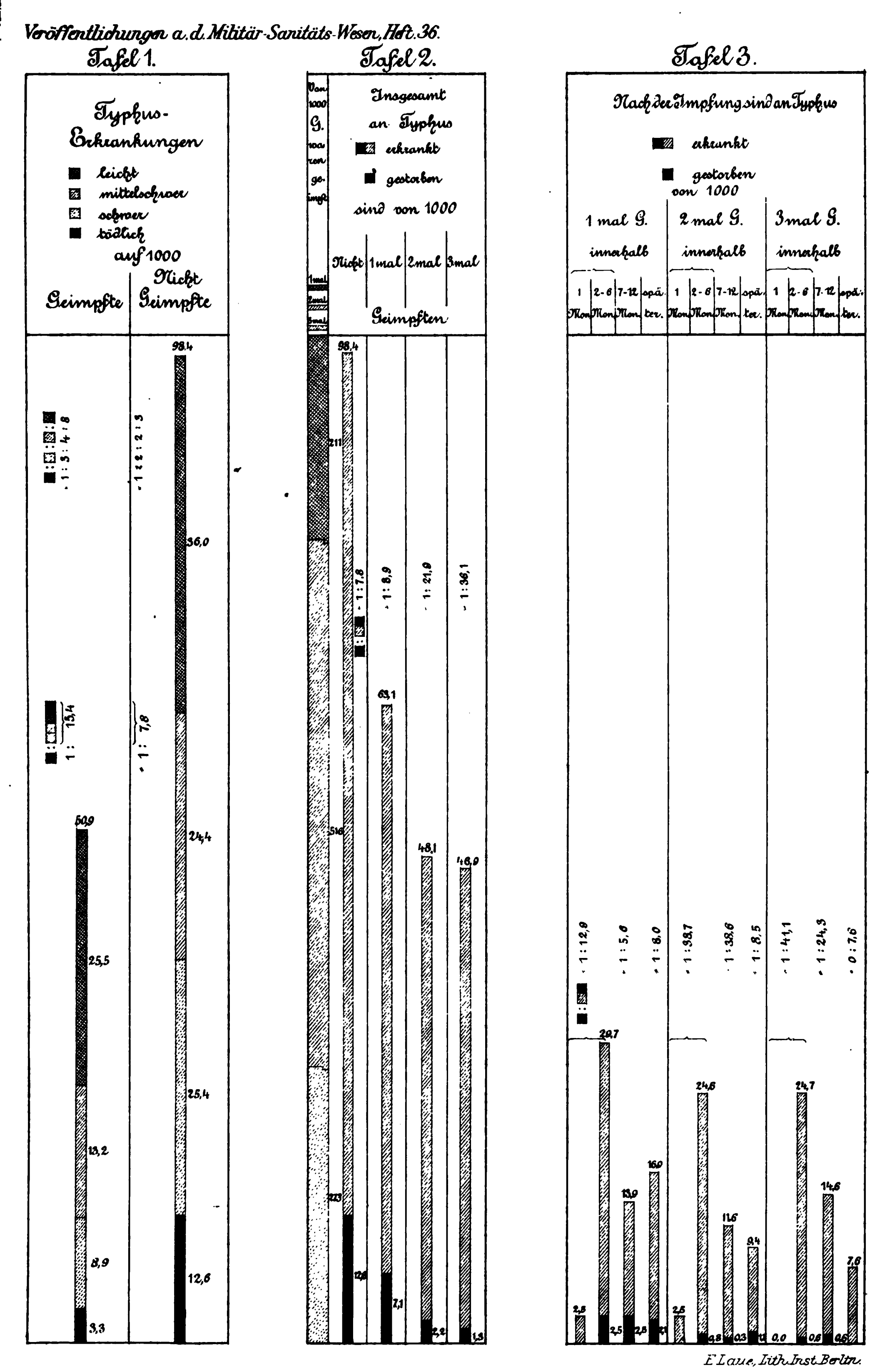
Ueber die Frage der Anwendung von Heil- und Schutzseris im Heere herrsche darin Einigkeit, daß das Diphtherie- und Tetanusserum nach wie vor zu empfehlen seien.

Auch das Meningokokkenserum sei zu empfehlen, zumal da keine schädlichen Nachwirkungen beobachtet worden sind. Dem Ruhrserum werde die größte Aufmerksamkeit geschenkt werden, wo immer Epidemien auftreten. Die übrigen Sera zu empfehlen sei noch nicht an der Zeit, ihre Anwendung müsse dem Ermessen des Einzelnen unter eigener Verantwortung anheimgestellt werden.

Was die Mitführung von Seris bei den Feldsanitätsformationen anbetrifft, so sei unbedingt Tetanusserum mitzugeben, — auch Diphtherieserum, aber nicht in so großen Mengen, weil mit Diphtherieepidemien kaum zu rechnen ist. Die Entwickelung der übrigen Sera werde genau beobachtet, von einer obligatorischen Mitnahme zunächst aber abgesehen werden.

Auch die Weiterentwicklung des Typhusschutzimpfungsverfahrens nach Pfeiffer-Kolle werde mit großem Interesse verfolgt werden. Für Heereszwecke in Krieg und Frieden sei es bis jetzt noch wenig zu verwenden, am ehesten noch beim Krankenpflegepersonal.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



Ergebnisse der Typhusschutzimpfung in Südwestafrika.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

